

# HbA<sub>1c</sub> II DİREKT

Tr

## HbA<sub>1c</sub> konsantrasyonunun tayini için diyagnostik reaktif.

Sıvı. Çift reaktif. +2/+8°C'de saklayınız. In Vitro Diyagnostik kullanım içindir. **Dondurmayınız.**

Ref No	Ambalaj
MH-332	80 mL
MH-333	48 mL

*Kullanma talimatı içerisinde yapılan değişiklikler gri ile işaretlenmiştir.*

### KULLANIM AMACI

Archem HbA<sub>1c</sub> testi, insandan elde edilen tam kan numunelerindeki HbA<sub>1c</sub>'nin (hemoglobin fraksiyonu) klinik laboratuvar ortamında otoanalizörler aracılığıyla kantitatif in vitro tayini için kullanılmaktadır.

### GENEL BİLGİ

HbA<sub>1c</sub>, tetramerik hemoglobin A molekülünün  $\beta$ -zincirlerindeki N-terminal valinlerinden birinin veya her ikisinin geri dönüşümsüz olarak enzimatik yolla veya enzimatik olmayan kondensasyonu aracılığıyla glikozile edilmesi ile oluşur. Bu durum bazen hemoglobindeki lizin kalıntılarının glikozillenmesi ile de gerçekleşebilmektedir.<sup>1</sup>

İlk oluşan form stabil olmayan schiff baz (aldimin, pre-HbA<sub>1c</sub>) yapısıdır. Schiff baz ayrışabilir veya stabil bir ketoamin olan HbA<sub>1c</sub> molekülünü oluşturmak için Amadori yeniden düzenlemesine girebilir.<sup>2</sup>

HbA<sub>1c</sub> testi, son 2 ile 4 aydaki ortalama kan şekeri düzeylerinin bir indeksini sağlar. Kırmızı kan hücrelerinin ömrü yaklaşık 120 gün olmasına rağmen, HbA<sub>1c</sub> seviyeleri, en genç eritrositlerin yaşlılardan daha fazla katkıda bulunduğu, "ağırlıklı" bir glukoz seviyesini temsil etmektedir. Glisemik kontrol için her 3 ile 6 ayda bir HbA<sub>1c</sub> düzeylerinin ölçülerek değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>1</sup>

HbA<sub>1c</sub> testi, Diabetes Mellitus (DM) hastalarının hem tanı hem de takibinde kullanılmaktadır. DM hastalarının takibinde ardışık hasta numuneleri arasındaki HbA<sub>1c</sub> test sonuçları mutlak farkının Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (NGSP) birimine göre %0.5 veya Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Fedarasyonu (IFCC) birimine göre 5 mmol/mol (IFCC) olması glisemik kontrolde klinik olarak önemli bir değişikliktir.<sup>3</sup>

Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması (DCCT) tip 1 diyabetli hastalarda glukoz seviyelerini düşürmenin retinopati, nöropati ve nefropati gibi DM'ye bağlı mikrovasküler komplikasyonların gelişimini yavaşlattığını ve önlediğini ortaya koymuştur.

DCCT araştırmalarında, yoğun şekilde tedavi edilerek HbA<sub>1c</sub> değerleri %7.2'ye düşürülen hasta grubunda, geleneksel olarak tedavi edilen hasta grubundaki %9.0 HbA<sub>1c</sub> değeri ile karşılaştırıldığında, komplikasyonlarda %50 ile %75'lik bir azalma gözlemlenmiştir.<sup>8</sup> Benzer şekilde tip 2 DM hastalarında ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonların azaldığı, Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışmasında (UKPDS) ve bazı diğer çalışmalarda rapor edilmiştir.<sup>1,9</sup>

UKPDS çalışmasına göre yoğun tedavi gören hastalarda HbA<sub>1c</sub> değerinin %7.9 (63 mmol/mol)'dan %7.0 (53 mmol/mol)'e düşürülmesi sonucunda mikrovasküler komplikasyonlar ortalama %25 oranında azalmaktadır. Ayrıca UKPDS takip çalışmasında DM'nin majör komplikasyonlarının da bu tedavi yaklaşımına bağlı olarak azaldığı bildirilmiştir.<sup>1,10</sup> Örneğin, HbA<sub>1c</sub>'deki her %1'lik azalma (örn. %8.0'den %7.0'ye [64 ila 53 mmol/mol]) ile miyokard enfarktüsü sıklığında %14'lük risk azalması olduğu bildirilmiştir.<sup>11</sup> Bunun yanı sıra, DM olmayan hastalardaki HbA<sub>1c</sub> düzeyleri doğrudan kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme Araştırması (EPIC-Norfolk) çalışmasında, HbA<sub>1c</sub>'de %1'lik bir artış, ölüm riskinde %28'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir.<sup>12</sup>

Hem tip 1 hem de tip 2 DM hastaları için optimum test sıklığı konusunda fikir birliğine varılamamıştır. ADA, tedavi hedeflerini karşılayan (ve stabil glisemik kontrolü olan) hastalarda HbA<sub>1c</sub>'nin en az 6 ayda bir rutin olarak izlenmesini önerir.<sup>13</sup> 79.000'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise, HbA<sub>1c</sub>'deki düşüşün en üst düzeye çıkarılması için optimum test sıklığının her 3 ayda bir olması gerektiği ve daha az sıklıkta test yapılmasının kontrolün bozulmasıyla sonuçlandığı bildirilmiştir.<sup>14</sup>

Gebeliğe bağlı DM (GDM)'nin tanısında HbA<sub>1c</sub> yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip değildir.<sup>10,15</sup> GDM'li kadınlar, gebe olmayan OGTT kriterleri kullanılarak doğumdan 4 ile 12 hafta sonra diyabet için taranmalıdır. Hiperglisemi için antepartum tedavi amacıyla HbA<sub>1c</sub> önerilmemektedir.

Glukoz değerleri normale, gliseminin yeniden değerlendirilmesinin en az 3 yılda bir glukoz veya HbA<sub>1c</sub> testi kullanılarak yapılması önerilir.<sup>10</sup>

## TEST PRENSİBİ

### İmmünotürbidimetrik ölçüm

Glikehemoglobin (GHb) tayininde 250'den fazla metot kullanılmaktadır. Çoğu yöntem, yük farklılıklarına (iyon değişim kromatografisi, HPLC, elektroforez ve izoelektrik odaklama) veya yapısal farklılıklara (afinite kromatografisi ve immünoanaliz) dayalı teknikler kullanarak GHb'yi glike olmayan hemoglobinden ayırır.<sup>16</sup> Bazı kimyasal analizler (enzimatik, fotometri ve spektrofotometri) ve son zamanlarda, kılcal elektroforez ve spesifik olarak HbA1c'yi ölçen enzimatik yöntemler de ticari olarak temin edilebilir hale gelmiştir.<sup>17</sup>

Kullanılan yöntemden bağımsız olarak HbA1c sonuçları toplam hemoglobinin bir fraksiyonu olarak ifade edilir. Bu anlamda Archem HbA1c testi de toplam hemoglobin konsantrasyonu (THb) ile HbA1c konsantrasyonu arasındaki yüzde oranını ifade etmektedir.

Archem HbA1c testinde kullanılan antikorun labil HbA1c ile çapraz reaktiviteye sahip olmaması HbA1c'nin ketoamin formu için spesifiktir. Stabil HbA1c fizyolojik faktörlerdeki hızlı değişimlere cevap olarak yükselip alçalma göstermez ve bu yüzden bireylerin birkaç aylık ortalama kan glükoz seviyelerinin ölçülebilmesini sağlar.

Bu metot tam kanda HbA1c düzeyini direkt saptamak için antijen ile antikor etkileşimini kullanır. THb ve HbA1c molekülleri lateks parçacıklarına karşı spesifik olmayan bir absorpsiyon oranına sahiptir. Fare anti-insan HbA1c monoklonal antikor (R2) reaksiyon ortamına eklendiğinde, lateks-HbA1c ile fare anti-insan HbA1c antikoruna bir kompleks oluşturur. Ortama keçi anti-fare IgG poliklonal antikor eklendiğinde ise aglütinasyon meydana gelir. Aglütinasyon miktarı lateks parçacıklarının yüzeyine absorbe olmuş HbA1c ile orantılıdır. Aglütinasyonun meydana getirmiş olduğu bulanıklık 660 nm (çift dalga boyu tercihlerinde 800 nm dalga boyu kullanılır) dalga boyundaki absorpsiyonla ölçülür.

## REAKTİF BİLEŞENLERİ

<u>Lyse Reaktifi</u>	<u>Reaktif R1</u>	<u>Reaktif R2:</u>
Stabilizers	Latex: < 0,15	Mouse anti-human
Buffers,	% Buffer	HbA1c monoklonal
lysing agent,	Stabilizers.	antibody < 0.06
water		mg/mL, goat anti-
		mouse IgG
		polyclonal antibody
		< 0.09 mg/dL,
		Buffer, stabilizers.

## REAKTİF HAZIRLAMA

Reaktifler kullanım için hazırdır.

## REAKTİF STABİLİTESİ VE SAKLAMA ŞARTLARI

Reaktifler +2/+8°C'de kapalı tutulduğu sürece etikette belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.

Açılan şişeler 30 gün boyunca +2/+8°C'de optimum şartlarda stabildir. Cihaz üstü stabilite otoanalizör soğutma spesifikasyonları ve carry-over değerleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Reaktif stabilitesi ve saklama şartları verileri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP25-A protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>18</sup>

## NUMUNE GEREKLİLİKLERİ

İnsan antikoagüle venöz tam kanı bu test için önerilen numune türüdür. Önerilen antikoagülanlar ise dipotasyum etilendiamintetraasetat (K2-EDTA) veya tripotasyum EDTA'dır (K3-EDTA). Hemen işleme alınmayacak numuneler için saklama koşulları:

- +15/+25°C'de 3 gün,
- +2/+8°C'de 7 gün,
- 20°C'de 6 aydır.

Sadece bir kez dondurun ve çözünüz.

Teste başlamadan önce eritrositleri harekete geçirmek için tam kan örnekleri homojen duruma gelene kadar nazikçe çevrilerek karıştırın.

## TEST PROSEDÜRÜ

### Hemolizat Hazırlama,

- 1) Tam kan örnekleri oda sıcaklığına alınır,
- 2) Eritrositlerin homojen olarak karışması için kan örnekleri karıştırılır.
- 3) Kalibre edilmiş bir pipet kullanılarak 1000 mL Lyse solüsyonu numune kabına aktarılır.
- 4) 40 mL homojenize edilmiş kan örneği, Lyse eklenmiş numune kabına aktarılır.
- 5) Hemolizat iyice karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilir.
- 6) Hemolizat, HbA1c için kullanıma hazırdır.

## KALİBRASYON VE KALİTE KONTROL

**Kalibrasyon:** Bu test için Archem HbA1c Direkt İmmünotürbidimetrik Kalibratör Set (4 Seviye) kullanımı gerekmektedir.

HbA1c Direkt Kalibratör Set (4 Seviye)

**Ref. No: VT-019**

Kalibrasyon stabilitesi 30 gündür. Reaktif lot numarasındaki değişiklikleri kalibrasyon gerektirir.

Eğer kalite kontrol sonuçları kabul edilebilir limit aralıklarında değilse kalibrasyon önerilir.

Açılmamış kalibratör şişeleri son kullanma tarihlerine kadar +2/+8°C'de stabildir. HbA1c Direkt Kalibratör Seti liyofilize formda bulunur. Liyofilize içerik etiket üzerinde belirtilen miktarda deiyonize su ile talimata göre sulandırılıp 30 dakika bekledikten sonra kullanıma alınmalıdır. Dilüe edilen kalibratörler +2/+8°C'de, otoanalizöre uyumlu numune kaplarında, ağzı sıkı bir şekilde kapatılmış halde saklanması önerilir. Bu şekilde +2/+8°C'de saklanan kalibratörler 30 gün stabildir.

**Kontrol:** Değerleri bu yöntemle belirlenmiş ticari olarak ulaşılabilen kontrol malzemesi kullanılabilir. Tavsiye edilen:

HbA1c Direkt Kontrol Set (Düşük / Yüksek)

**Ref. No: VT-018**

Açılmamış kontrol şişeleri son kullanma tarihlerine kadar +2/+8°C'de stabildir. HbA1c Kontrol Seti liyofilize formda bulunur. Liyofilize içerik etiket üzerinde belirtilen miktarda deiyonize su ile talimata göre sulandırılıp 30 dakika bekledikten sonra kullanıma alınmalıdır. Dilüe edilen kontroller +2/+8°C'de, otoanalizöre uyumlu numune kaplarında, ağzı sıkı bir şekilde kapatılmış halde saklanması önerilir. Bu şekilde +2/+8°C'de saklanan kontroller 30 gün stabildir.

İki seviye HbA1c kontrol her 24 saatte bir çalıştırılmalıdır. Her laboratuvarın kendi kalite kontrol prosedürlerini belirlemesi gerekmektedir. Daha sıkı kontrol takibi gerekiyorsa, laboratuvarınız için geliştirilmiş kalite kontrol prosedürlerine bakınız.

## HbA1c TEST SONUCU RAPORLANMASI

### SI Birimleri (IFCC):

IFCC yöntemi, HbA1c'yi mmol/mol (HbA1c/toplam Hb) olarak bildirir<sup>19</sup> ve aşağıdaki formül üzerinden sistem tarafından otomatik hesaplanır:<sup>20</sup>

**mmol/mol HbA1c IFCC:**

$$\text{HbA1c (mmol/mol)} = (\text{HbA1c/THb}) \times 1000$$

### Konvansiyonel Birimler (NGSP):

NGSP yöntemine göre HbA1c, NGSP sistemindeki toplam hemoglobinin yüzdesi olarak rapor edilir. DCCT ve UKPDS tarafından bildirilenlere eşdeğer olan bu değerler, hasta bakımında ve yayınlanmış literatürde en yaygın kullanılan raporlama sistemini temsil etmektedir.

IFCC ve NGSP ağları arasındaki karşılaştırma, iki referans sistemi arasında dönüşüme izin veren bir ana

denklem üretmiştir.<sup>21</sup> Örneğin, %7.0'lik bir HbA1c sonucu (NGSP/DCCT/UKPDS birimlerinde) 53 mmol/mol'e (IFCC birimlerinde) eşdeğerdir.

Birimleri dönüştüren hesap makineleri <http://www.ngsp.org/convert1.asp> gibi çeşitli web sitelerinde ücretsiz olarak mevcuttur.<sup>22</sup> Birim dönüşümü hesaplaması aşağıda verilmiş olan formüle göre yapılmaktadır:

$$\text{NGSP\%} = [0.09148 \times (\text{IFCC})] + 2.152$$

Artık birçok dergi HbA1c değerinin hem NGSP/DCCT hem de SI birimlerinde rapor edilmesini şart koşmaktadır.<sup>19</sup>

### HbA1c ve Glukoz Arasındaki İlişki:

Çok sayıda ülkenin katılmış olduğu prospektif bir çalışmada HbA1c konsantrasyonları ile uzun vadeli glukoz değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda HbA1c ölçümünden elde edilen ve tahmini ortalama glukozun (eAG) hesaplanmasına izin veren doğrusal bir korelasyonun olduğu tespit edilmiştir.<sup>23</sup>

Regresyon denklemleri aşağıdaki gibidir:

$$\text{eAG mg/dL} = 28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7 \text{ ve}$$

$$\text{eAG mmol/L} = 1.59 \times \text{HbA1c} - 2.59$$

Örneğin, %7.0'lik bir HbA1c değeri (53 mmol/mol), 140 mg/dL'lik bir eAG anlamına gelir. Bazı klinisyenler ve birçok diyabet eğitimcisi, eAG'nin hastalarla iletişimi kolaylaştıracağına inanmaktadır.<sup>24</sup> ADA ve AACC, laboratuvarların hem HbA1c hem de eAG'yi raporlamasını önermektedir. Bununla birlikte, HbA1c'nin ortalama glukoz cinsinden ifade edilmesi kavramı herkes tarafından kabul edilmemektedir.<sup>25,26</sup>

## REFERANS ARALIKLARI / MEDİKAL KARAR DÜZEYLERİ

HbA1c değerleri, toplam kan hemoglobininin yüzdesi olarak ifade edilir. Geçmişte, üç ana HbA1c türünden biri, yani HbA1, HbA1c veya toplam GHb, olarak ölçülmekteydi. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Avustralya, Yeni Zelanda ve Birleşik Krallık dahil olmak üzere birçok ülke tüm sonuçları HbA1c olarak rapor etmektedir.

Günümüzde DM tanısı ve yüksek DM riski olan kişilerin belirlenmesi için kan glukoz konsantrasyonları yanı sıra, HbA1c değerleri de yaygın olarak kullanılmaktadır. ADA tarafından HbA1c değerlerine göre belirlenen DM ve yüksek DM riski hedef değerleri aşağıdaki gibidir.<sup>31</sup>

Önerilen Tanı	HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
Diyabetik	≥ 6.5	≥ 48
Prediyabet	5.7–6.4	39–47
Normal	< 5.7	< 39

NOT: % değerler NGSP, mol üzerinden değerler IFCC birimine göre verilmiştir.

2009 yılında Uluslararası Uzmanlar Komitesi (ICP) tarafından tip 2 DM tanısında HbA1c klinik karar noktasının %6.5 (48 mmol/mol) olarak kabul edilmesi önerisi<sup>4,5</sup> Amerikan Diyabet Derneği (ADA)<sup>6</sup>, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği (EASD) gibi pek çok önde gelen klinik kuruluş tarafından benimsenmiş ve geniş ölçekte tip 2 DM tanı kriteri olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>4,7</sup>

DM hastalarında metabolik kontrolü değerlendirmek için referans değerler değil, DCCT ve UKPDS tarafından oluşturulan ve ADA ve diğer kuruluşlar tarafından önerilen hedef değerler kullanılmaktadır.

DM komplikasyon gelişim riskinin tamamen ortadan kaldırıldığını ortaya koyan belirli bir HbA1c değeri yoktur. ADA, genel olarak tedavinin amacının HbA1c'yi %7.0'nin (53 mmol/mol) altında tutmak olması gerektiğini belirtirken; diğer bazı kuruluşlar HbA1c hedefinin %6.5 (48 mmol/mol) değerinin altında olmasını tavsiye etmektedirler.<sup>13,27</sup>

Önceden DM'li olan gebelerde, fetüsü konjenital malformasyonlardan, bebeği ve anneyi komplikasyonlardan korumak için HbA1c değerinin %6.5'un altında olması hedeflenmelidir (Bu hedef değerler, yalnızca test yönteminin NGSP tarafından DCCT referansına göre sertifikaya edilmiş olması durumunda geçerlidir).<sup>27</sup>

Yaşın referans aralığı üzerindeki etkileri tartışmalıdır.<sup>28</sup> Bazı çalışmalar yaşa bağlı artış olduğunu bildirirken (30 yaşından sonra her on yılda ≈%0.1), diğer çalışmalar diyabetik olmayan bireylerde artış olmadığını göstermektedir.<sup>29,30</sup>

Her laboratuvar kendi hasta popülasyonu için beklenen değerlerin transfer edilebilirliğini araştırmalı ve eğer gerekli ise kendi referans aralığını belirlemelidir.

Referans aralığı, CLSI EP28-A3c protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>31</sup>

## SINIRLAMALAR

- Ölçüm metodunun linearitesi %15.5 HbA1c'ye kadardır. Değerleri %15.5 altında bulunan numuneler için sulandırma işlemi yapılmamalı ve/veya tekrar test edilmemelidir.

- Zayıf glisemik kontrollü DM'li hastalarda, değerler referans aralık üst sınırının iki katına veya daha fazlasına kadar çıkabilir ancak, nadiren %15.0 HbA1c'yi aşar. %15.0'ten (140 mmol/mol) büyük veya %4.0'ten (20 mmol/mol) düşük değerler, varyant hemoglobin olası varlığını belirlemek için ek araştırmaları gerektirir.<sup>32</sup> Bu durumda HbA1c, mümkünse, ilk testten farklı bir analitik ilkeye sahip bir yöntem kullanılarak tekrarlanmalıdır.<sup>27</sup>

- HbA1c'nin yorumlanması, normal ömre sahip kırmızı kan hücrelerine bağlıdır. Hemolitik hastalığı veya kırmızı kan hücresinin yaşam süresini kısaltan diğer durumları olan hastaların HbA1c test sonuçlarında önemli azalmalar görülebilir.<sup>32</sup>

- Yakın zamanda önemli kan kaybı olan bireyler, daha yüksek genç eritrosit fraksiyonu nedeniyle hatalı olarak düşük değerlere sahip olabilirler.<sup>22</sup>

- İrk, HbA1c konsantrasyonunu etkiler. Yayınlanmış kanıtlar, siyahlar, Asyalılar ve Latin Amerika kökenli olan bireylerde HbA1c konsantrasyonlarının beyazlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir.

- Yüksek dozda asetil salisilik asit ve uyuşturucu ilaç kullanımı ve bazı zehirlenmiş hastaların sonuçlarında tutarsızlıklar gözlenmiştir.

- EDTA içerenler haricinde antikoagulanlı vaküteynirlere alınmış tam kan örnekleri ile çalışılmamalıdır.

- HbF'nin yüksek seviyeleri HbA1c'nin yetersiz değerlendirilmesine neden olabilir.

## PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

### Ölçüm Aralığı (Measuring Interval)

CLSI EP34-ED1:2018'e göre "Ölçüm Aralığı" ilgili analitin alt miktar tayini sınırı (lower limit of quantitation; LLoQ) ile üst miktar tayini sınırı (upper limit of quantitation; ULoQ) arasında yer alan, seyreltme, konsantre etme veya herhangi bir ön işlem olmaksızın tıbbi olarak ve laboratuvar gereksinimi bakımından istenilen doğrulukta analit konsantrasyonunun ölçüldüğü aralığı ifade eder.<sup>33</sup>

HbA1c için tespit edilen analitik ölçüm aralığı %4.0-%15.5 (20 – 140 mmol/mol)'tir.

### Tayin Limitleri (Detection Capability)

**Miktar tayini sınırı (Limit of Quantitation: LoQ):** %4.0

**Not:** Bu değer belirlenirken yüzde değişim katsayısı (%CV) değerinden ≤ %20 değeri temel alınır.

LoQ değeri, CLSI EP17-A2:2012 protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>34</sup>

### Doğrusallık (Linearity)

Bu metot %15.5'e kadar olan aktivitelere ölçüm doğrusallığı gösterir. %15.5 üzerinde çıkan numuneler için aşağıda bahsedilen manuel dilüsyon prosedürü uygulanmalıdır.

### Manüel Dilüsyon Prosedürü:

Önerilen dilüsyon: 1:2

1. Ölçmek istenen HbA1c numunesinden 250 µL tam kanı, 250 µL hacminde ve değeri bilinen düşük HbA1c numunesine (yani < %6.0 HbA1c) ekleyin ve test etmeden önce iyice karıştırın.

Not: Manüel Dilüsyon prosedürü ancak hem hasta numunesi hem de düşük HbA1c numunesinin Hb konsantrasyonları 7 ila 20 g/dL aralığında ise uygulanabilir.

2. Dilüsyon hesaplaması uygulanmadan önce, sonuç %4.0 HbA1c' den yüksek olmalıdır.

3. Numunenin değerini aşağıdaki denklemi kullanarak hesaplayın.

Numune değeri (%): (Gözlemlenen konsantrasyon x 2) – Düşük numune konsantrasyonu

Doğrusallık çalışmaları CLSI EP06-A:2003 rehberi kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>35</sup>

### Kesinlik (Precision)

Çalışma düzeni 20x2x2 "The Single Site" protokolüne göre oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda Tekrarlanabilirlik (Repeatability) ve Laboratuvar İçi Kesinlik (Within-Laboratory precision / Within-Device Precision) değerleri elde edilmiştir.

Kullanılan protokole göre 20 gün boyunca (ardışık gün olma zorunluluğu yoktur) günde 2 ayrı çalışma (run) yapılmıştır. Bu protokol düşük ve yüksek numuneler için ayrı ayrı uygulanmış ve her bir numune için 80 sonuç elde edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak 2 faktörlü Nested-ANOVA modeli kullanılarak elde edilmiştir.<sup>36</sup>

HbA1c'ye ait tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik SD ve %CV değerleri sırasıyla tablo 1 ve 2'de verilmiştir:

**Tablo 1. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen HbA1c Tekrarlanabilirlik Sonuçları**

Ortalama konsantrasyon (%)	%CV	n
5.46	1.45	80
10.10	1.73	80

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "within-run precision" olarak adlandırılmaktadır.<sup>37</sup>

**Tablo 2. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen CK-MB Laboratuvar İçi Kesinlik Sonuçları**

Ortalama konsantrasyon (%)	%CV	n
5.46	2.81	80
10.10	2.72	80

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "total presizyon" olarak adlandırılmaktadır.<sup>37</sup>

### İnterferans

HbA1c interferans tarama testinde kullanılan endojen interferant ve analit konsantrasyonları "CLSI EP37-ED1:2018" ve "CLSI EP07-ED3:2018" kılavuzlarına uygun olacak şekilde belirlendi.<sup>38,39</sup>

HbA1c interferans tarama testi sonucunda elde edilen gözlemlenen fark değerinin interferans bakımından anlamlı olup olmadığını tespit edebilmek için kullanılacak olan toplam kabul edilebilir hata oranı ±%10 olarak alındı.<sup>40</sup>

HbA1c interferans testi sonucunda, belirlenmiş olan endojen interferant ve analit konsantrasyonlarında, interferantlar ve analit arasında belirgin bir etkileşim gözlenmedi.

Total bilirubin : 48 mg/dL  
Trigliserit : 2000 mg/Dl

Endojen interferantlar yanı sıra çeşitli ilaç ve metabolitlerinin, antikoagülanlar (örn. Heparin, EDTA, sitrat, oksalat) ve koruyucular (örn. Sodyum florür, iyodoasetat, hidroklorik asit) gibi örnek katkı maddelerinin, toplama ve işleme sırasında örneklerle temas edebilen maddelerin (serum ayırıcı cihazları, örnek toplama kapları ve içeriği, kateterler, kateter yıkama çözeltileri, cilt dezenfektanları, el temizleyicileri ve losyonlar, cam yıkama deterjanları, toz eldivenler vb.), belirli testleri etkilediği bilinen diyet maddelerinin (kafein, beta-karoten, haşhaş tohumu vb.) veya bir örnekte yabancı proteinlere (heterofilik antikorlar vb.), otoimmün yanıtı (otoantikorlar vb.) veya maligniteye bağlı (örneğin paraproteinlerin, fosfat testi ve indirekt iyon seçici elektrot yöntemleri ile girişim oluşturması) oluşturan mevcut bazı maddelerin pek çok farklı nedenden ötürü çeşitli girişimlere ve yanlış değerlendirmelere neden olacak olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.<sup>39</sup>

Bu performans karakteristikleri otoanalizör kullanılarak elde edilmiştir. Sonuçlar farklı ekipmanlar ya da manüel prosedürler kullanıldığında bazı farklılıklar gösterebilir.

### UYARILAR VE ÖNLEMLER

IVD: In Vitro Diagnostik kullanım içindir.

Son kullanma tarihi geçmiş reaktifleri kullanmayınız.

Farklı iki lot numaralı reaktif birbirine karıştırılmamalıdır.

Profesyonel kullanım içindir.

İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) ilkelerine uyunuz.

**DİKKAT:** Bu ürün ile birlikte insan kaynaklı örnekler işleme alınmaktadır. İnsan kaynaklı örneklerin tümü potansiyel bulaşıcı olarak kabul edilir ve OHSAS standartlarına uygun olarak ele alınması tavsiye edilmektedir.

### Tehlike

EUH032 :Asitle temasta çok zehirli gaz çıkarır.  
H317 :Alerjik cilt reaksiyonuna neden olabilir.

## Önlem

- P280 :Koruyucu eldiven / koruyucu giysi / gözlük / maske kullanınız.
- P264 :Kullandıktan sonra elinizi uygun şekilde yıkayınız.
- P272 :Kirlenmiş iş kıyafetinin iş yeri dışında kullanımına izin verilmemelidir.

## Müdahale

- P302+P352 :Deri ile temasta bol sabun ve su ile yıkayınız.
- P333+P313 :Deriyi tahriş eder ya da kızarıklık meydana gelirse tıbbi yardıma başvurunuz.
- P362+P364 :Kontamine olmuş giysiyi çıkarınız ve kullanmadan önce uygun şekilde yıkayınız.

## İmha

- P501 :İçerikleri ve kapları yerel düzenlemelere göre atınız.

## REFERANSLAR

1. McPherson, R. A., Pincus, M. R., (2017) Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (23rd ed.), p.252, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043.
2. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), p.530, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
3. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), p.194, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
4. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
5. Sacks DB. The diagnosis of diabetes is changing: how implementation of hemoglobin A1c will impact clinical laboratories. *Clin Chem* 2009;55:1612–4.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62–9.
7. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., 2023, p.519. Section IV Clinical Chemistry - Pathophysiology. In Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed., pp. 457–885). Elsevier.
8. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med* 329:977–986, 1993
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: A

randomized prospective 6-year study, *Diabetes Res Clin Pract* 28:103–117, 1995.

10. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), p.522, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
11. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352:837–53.
12. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPICNorfolk). *BMJ* 2001;322:15–8.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes —2009. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 1):S13–61.
14. Driskell OJ, Holland D, Waldron JL, et al. Reduced testing frequency for glycated hemoglobin, HbA1c, is associated with deteriorating diabetes control. *Diabetes Care* 2014;37:2731–7.
15. Wexler DJ, Powe CE, Barbour LA, et al. Research gaps in gestational diabetes mellitus: executive summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Obstet Gynecol* 2018;132:496–505.
16. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, England JD, Rohlfing CG. Glycated haemoglobin estimation in the 1990s: a review of assay methods and clinical interpretation. In: Marshall SM, Home PD, editors. *The diabetes annual*. New York: Elsevier Science B. V.; 1994. p. 193–212.
17. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), p.532, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
18. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI Document EP25-A. Wayne, PA: CLSI; 2009.
19. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. *Diabetes Care* 2012;35:2674–80.
20. Geisttanger A, Arends S, Berding C, et al. Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan, and Sweden. *Clin Chem* 2008; 54(8): 1379 – 1385.
21. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166–74.
22. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), p.535, Elsevier, St. Louis, Missouri 6304.

23. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the hemoglobin A1c assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–8.
24. Sacks DB. Translating hemoglobin A1c into average blood glucose: Implications for clinical chemistry. *Clin Chem* 2008;54:1756–58.
25. Kilpatrick ES. Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J Clin Pathol* 2008;61:977–82.
26. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:113–8.
27. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) *Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.)*, p.536, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
28. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011;57:e1–47.
29. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991–6.
30. Wiener K, Roberts NB. Age does not influence levels of HbA1c in normal subject. *QJ Med* 1999;92:169–73. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:883–7.
31. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: CLSI; 2010.
32. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin [Review]. *Clin Chem* 2001;47:153–63.
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking - First Edition*. CLSI Document EP34. Wayne, PA: CLSI; 2018.
34. CLSI EP17-A protocol. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach - 1st Edition*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline – Third Edition*. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
37. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – 2nd Edition*. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry - First Edition*. CLSI Document EP37. Wayne, PA: CLSI; 2018.
39. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition*. CLSI Document EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.
40. CLIA proficiency testing criteria for acceptable analytical performance, as printed in the Federal Register July 11, 2022;87(131:41194-242.



**Archem Sağlık Sanayi ve Tic. A.Ş.**  
**(Validity Sağlık Hiz. Sanayi A.Ş Şirketi ile resmi sözleşmeye dayalı üretim anlaşması)**

Mahmutbey Mah. Halkalı Cad. No:124 Kat:4  
Bağcılar/İstanbul/Türkiye  
**Tlf:** + 90 212 444 08 92  
**Fax:** +90 212 629 98 89  
**info@archem.com.tr www.archem.com.tr**  
**info@validity.com.tr www.validity.com.tr**

liarity



## SEMBOLLER

<b>IVD</b>	In Vitro Diagnostik Medikal Cihaz
<b>LOT</b>	Lot Numarası
<b>R1</b>	Reaktif 1
<b>R2</b>	Reaktif 2
<b>GTIN</b>	Küresel Ticari Ürün Numarası
<b>REF</b>	Referans Numarası
<b>GLP</b>	İyi Laboratuvar Uygulamaları
<b>FOR USE WITH</b>	Birlikte Kullanılacak Ürünleri Tanımlar
<b>PRODUCT OF TURKEY</b>	Türkiye Ürünü
	Üretici
	Son Kullanma Tarihi
	Sıcaklık Sınırlaması (Saklama Şartları)
	Kullanım Kılavuzuna Bakınız
	Dikkat
	Test Sayısı

Validity