

MOTAKK HBV DNA ve HCV RNA Dış Kalite Kontrol Ulusal Programı 2015-2016 Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of 2015-2016 MOTAKK HBV DNA and HCV RNA External Quality Assessment National Program Results

Ersin KARATAYLI¹, Ege SOYDEMİR², Zeynep Büşra AKSOY², Mehtap KIZILPINAR¹, Aylin ALTAY KOÇAK^{1,3}, Senem Ceren KARATAYLI¹, Esra YURDCU¹, Umut YILDIRIM⁴, Haluk GÜRİZ⁵, Gülenam BOZDAYI⁶, Cihan YURDAYDIN⁷, Osman İLHAN⁸, Yasin YILDIRIM⁹, MOTAKK HBV ve HCV Çalışma Grubu*, A. Mithat BOZDAYI¹

¹ Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü, Ankara.

¹ Ankara University Hepatology Institute, Ankara, Turkey.

² Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.

² Ankara University Biotechnology Institute, Ankara, Turkey.

³ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Baskent University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

⁴ Tomurcuk Teknoloji, Cyberpark, Bilkent, Ankara.

⁴ Tomurcuk Technology, Cyberpark, Bilkent, Ankara, Turkey.

⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Merkez Laboratuvarı, Ankara.

⁵ Ankara University Faculty of Medicine, Cebeci Central Laboratory, Ankara, Turkey.

⁶ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

⁶ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

⁷ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara.

⁷ Ankara University Faculty of Medicine, Division of Gastroenterology, Ankara, Turkey.

⁸ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

⁸ Ankara University Faculty of Medicine, Division of Hematology, Ankara, Turkey.

⁹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Terapötik Aferezis Merkezi, Ankara.

⁹ Ankara University Faculty of Medicine, Division of Hematology, Therapeutic Apheresis Center, Ankara, Turkey.

* MOTAKK HBV ve HCV Çalışma Grubu (* İsmine göre alfabetik olarak sıralanmıştır.) Açelya Yalçıntaş Oğuz, Ahmet Barış, Alpaslan Alp, Alper Aksöz, Arzu Sayiner, Aydan Karagül, Aylin Ordu, Ayşe İstanbullu, Barış Otlu, Buket Ardoğan, Burak Aksu, C. Kurtuluş Buruk, Ceren Karahan, Çakır Güney, Devrim Toksöz, Dilara Yıldırım, Dilek Çolak, Duygu Eren Dağlar, Duygu Fındık, Elif Kaş, Emel Çalışkan, Fadile Yıldız Zeyrek, Fatma Arslan, Feyza Demir, Fikriye Milletli, Filiz Kibar, Furkan Özdiğer, Gülnur Dündar, Hande Arslan, Harun Ağca, Hikmet Eda Alışkan, Hüseyin Gündüçoğlu, Işıl Fidan, Işın Akyar, İlhan Afsar, İlknur Kaleli, İsmail Dönmez, Kemalettin Yanık, Kenan Midilli, Kıvanç Çubukçu, Mehmet Özdemir, Melek Acar, Meltem Yalınay, Mert Ahmet Kuşkuç, Mustafa Zahir Bakıcı, Neriman Aydın, Nezih Yılmaz, Nihan Çeken, Nihan Ziyade, Nisel Yılmaz, Osman Birol Özgümüş, Özlem Gitmişoğlu, Recep Demirkan, Recep Keşli, Rıdvan Güçkan, Rüçhan Sertöz, Sadık Akgün, Sebahat Aksaray, Seda Tezcan, Sedat Kaygusuz, Selma Gökahmetoğlu, Sevim Meşe, Seyit Ahmet Bayık, Sinem Akçalı, Şaban Gürçan, Tekin Karşılıgil, Tercan Us, Tuncer Özekinci, Tülin Pilgir, Uğur Aslan, Uğur Dinç, Umut Safiye Şay Coşkun, Yeliz Çetinkol, Yusuf Keskin, Zeynep Ayaydın, Zülal Aşçı Toraman.

* Bu çalışma Tübitak '2135130' No'lu 1001 Projesi ile desteklenmiştir.

* Bu çalışma, 4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (8-12 Kasım 2017, Antalya)'nde bildiri olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 28.03.2018 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 20.07.2018

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. A. Mithat Bozdayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kampüsü, Hepatoloji Enstitüsü, Dikimevi, Ankara, Türkiye.

Tel (Phone): +90 533 437 7892, **E-posta (E-mail):** Mithat.Bozdayi@ankara.edu.tr

ÖZ

Ülkemizde, moleküler mikrobiyoloji tanı laboratuvarlarında yapılan HBV DNA ve HCV RNA viral yük saptama testlerinin ulusal bir dış kalite kontrol programında değerlendirilmesi amacıyla MOTAKK (Moleküler Tanıda Kalite Kontrol) Ulusal Programı başlatılmıştır. ISO 17043:2010 (Uygunluk değerlendirme-si-Yeterlilik deneyi için genel şartlar) standartlarına uyularak hazırlanan bu program, ülkemizde yapılan moleküler tanı testlerinin, daha standart ve doğru yapılmasına katkıda bulunarak, yurt dışından sağlanan dış kalite kontrol (DKK) programlarının yerini almayı amaçlamaktadır. Bu çalışmada, MOTAKK DKK Programı kapsamındaki HBV DNA ve HCV RNA viral yük 2015 ve 2016 sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan çağrılar MOTAKK web sayfası (www.motakk.org) üzerinden ilan edilmiştir. Web sayfası üzerinden kayıt olan katılımcı laboratuvarlara, 2015 ve 2016 yıllarında birer kalite kontrol paneli gönderilmiştir. Çevrimlerde kullanılan paneller, HBV, HCV, HIV, HAV, Parvovirüs B19 ve CMV serolojik belirteçleri negatif olan plazma ile dilüsyon yapılan değişik viral yüklerle sahip örnekler ile hazırlanmış, negatif örneklerle beraber soğuk zincirde katılımcı laboratuvarlara ulaştırılmıştır. Laboratuvarlar ilgili testleri 2-3 hafta içerisinde sonuçlandırarak, MOTAKK web sayfasına sonuçlarını girmiştir. MOTAKK tarafından geliştirilen bir yazılım ile katılımcı laboratuvarların sonuçları ISO 13528'e uygun olarak analiz edilerek sonuç raporları oluşturulmuş ve web sayfasına yüklenerek katılımcılara iletilmiştir. Katılımcılar, çalışma sonucunu diğer laboratuvar sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirme imkanına sahip olmuş ve referans değerlere ve ortalama sonuçla ilgili farklılıkları göreberek kullandıkları testleri tekrar değerlendirmiştir. HBV DNA ve HCV RNA DKK programına, 2015-2016 yıllarında 70-73 laboratuvar katılmıştır. Katılımcılar, program araçlarına yüksek uyum göstererek kayıt, sonuç girme ve sonuç raporlarının alınmasını aksaksız olarak gerçekleştirmişlerdir. HBV panelinde; 2015 yılında katılımcı laboratuvarların %72.6-89.1'inin, 2016 yılında ise %84.7-90.3'ünün 1 standart sapma (SS) aralığında yer aldığı görülmüştür. HCV panelinde ise; katılımcıların %70.8-89.1'i 1 SS'de, ikinci çağrının yapıldığı 2016 yılında ise, %84.7-90.3'ünün 1 SS'nin içerisinde yer aldığı görülmüştür. Bu proje ile Türkiye'de HBV DNA ve HCV RNA ile ilgili ilk kez ulusal bir DKK programı hazırlanmış ve başarıyla uygulanmıştır. MOTAKK, DKK programı sonuç raporlarında sağlanan bilgiler, yurt dışından sağlanan kalite kontrol programı sonuç raporlarının sağladığı tüm bilgileri karşılamakta; ek olarak kullanılan teknolojilerin ve ticari ürünlerin sağlıklı karşılaştırmalarına olanak sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: HBV DNA; HCV RNA; dış kalite kontrol; viral yük.

ABSTRACT

MOTAKK, as a national external quality control program has been launched to evaluate the molecular detection of viral infections including HBV DNA and HCV RNA in molecular microbiology diagnostic laboratories in Turkey. This program is prepared in compliance with ISO 17043:2010 (Conformity assessment general requirements for proficiency testing) standards, and aims to take the place of external quality control programs from abroad, contributing to standardization and accuracy of molecular diagnostic tests in our country. The aim of this study was to evaluate 2015 and 2016 results of the MOTAKK External Quality Control Program for HBV DNA and HCV RNA viral load. The calls were announced on the web page of MOTAKK (www.motakk.org). The quality control samples were sent to participating laboratories in 2015 and 2016. Main stocks were prepared from patients with chronic hepatitis B and C who had viral load detection with reference methods according to WHO reference materials for viral load studies to improve quality control sera. From these main stocks, samples with different viral loads were prepared from dilutions of plasma with HBV, HCV, HAV, HIV, Parvovirus B19 and CMV negative serologic markers. Quality control samples were sent to the participating laboratories along with the negative samples in the cold chain. The laboratories accomplished the related tests within 2-3 weeks and entered their results on the MOTAKK web page. These results were analysed according to ISO 13528 (Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison) and scoring reports were created by a software developed by MOTAKK and sent to participating labs. Each laboratory evaluated their own results in comparison with the other laboratory results, reassessed the tests via observing the distance from the mean result and the reference values. The number of laboratories participating in the HBV DNA and HCV RNA external quality control program was 70-73 in 2015-2016. Participants were able to comply with the program tools, registering, entering results and receiving the results reports without

problem. In HBV panel, 72.6-89.1% and 84.7-90.3% of the participant laboratories were in 1 standard deviation (SD) in 2015-2016, respectively. In HCV panel, 70.8-89.1% and 84.7-90.3% of the participant laboratories were in 1 SD in 2015-2016, respectively. A national external quality control program for HBV DNA and HCV RNA in Turkey has been prepared for the first time with this project and implemented successfully. All the data provided in the MOTAKK external quality control program final report, compensate all the data provided by the quality control program final reports from abroad; additionally, the report allows comparison of used technologies and commercial products.

Keywords: HBV DNA; HCV RNA; external quality control; viral load.

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenlerinden biridir. Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir^{1,2}. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre; Türkiye, hepatit B için orta endemik olan (%2-8) ülkelerden biridir. 2011 yılında yapılan meta-analizden elde edilen Türkiye'ye özgü prevalans, tüm bölgelerde ve yaş gruplarında %4.5 olarak belirlenmiştir³. Hepatit C virüsü ise, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomayı içeren kronik karaciğer hastalıklarının başlıca nedenidir ve dünya genelinde 170 milyon kronik hepatitli hasta bulunmaktadır. Ülkemizdeki HCV prevalansı ise, ortalama %1 olarak bildirilmektedir^{1,4}.

Nükleik asit amplifikasyon teknikleri (NAT)'nin 1990'ların başında kullanılmaya başlanmasından bu yana, iç ve dış kalite kontrol programları, klinik tanı için bu yöntemlerin uygulanmasında giderek daha önemli bir rol oynamaktadır. Klinik laboratuvarlar, ISO standartları gereği (ISO 15189), ruhsatlandırma kuruluşlarının zorunlu tutması gereğiyle ya da bilimsel gerekçelerle dış kalite kontrol (DKK) programlarına katılmaktadır. Laboratuvarlar, güncel rehberlere göre DKK programı sağlayıcıları tarafından organize edilmiş bir DKK programına düzenli bir katılım ile analitik yöntemlerinin kalitesini doğrulamak ve kalite kontrol kriterlerinin sağlanamadığı durumlarda düzeltici/önleyici faaliyetlerde bulunmak zorundadır⁵⁻⁸. Klinik laboratuvarlarda HBV ve HCV viral yük değerlendirmesi duyarlılık, özgüllük, testin hızı ve analitik otomasyona bağlı olarak; çoğunlukla, nükleik asit çoğaltma tekniklerine dayanmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve gerçek zamanlı PCR (Rt-PCR) çok duyarlı bir kantitasyon sağlamaktadır¹. Viral genom saptanması, kantitasyonu ve tiplendirmesi için de moleküler testlerin kullanımı önemli bulunmaktadır. Ancak, örnek toplanması veya işlenmesinde kontaminasyonun yanı sıra yanlış işlemden dolayı yalancı pozitif ve/veya negatif sonuçlar çıkabilmektedir. Nükleik asit testlerinin doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak için, nitelikli bir test, sertifikalı bir test sistemi, etkin kalite yönetimi ve dış kalite değerlendirmesi yapılması gibi çeşitli koşullar göz önüne alınmalıdır^{4,9}.

İlk Uluslararası DSÖ HBV DNA NAT Standardı (97/746), 2001 yılında uluslararası işbirliğine dayalı bir çalışma sonucunda kabul edilmiş ve HBV DNA saptanmasında "İnternasyonel Ünite (IU)" birimi ilk kez kullanıma girmiştir¹⁰. HCV NAT için DSÖ Uluslararası Standardı ise 1997 yılında HCV RNA prosedürlerinin kalite kontrolünde çok önemli bir basamak olarak yerini almıştır. Bu standart materyallerin yardımıyla, çalışma reaktiflerinin

kalibrasyonu ve laboratuvarlardan gelen verilerin uyumu mümkün ve uygulanabilir hale gelmiştir^{9,11}. DSÖ Uluslararası Standartlarına göre geliştirilen çeşitli HBV DNA kantitatif testleri bulunmaktadır. Serum HBV DNA seviyeleri; mevcut tüm testlerde, farklı yöntemler ve farklı denemelerdeki testler arasında karşılaştırma yapılabilmesi ve kullanılan yöntem uygun kılavuzların oluşturulabilmesi açısından evrensel olarak IU/ml cinsinden ifade edilmektedir¹².

Rutin moleküler tanı laboratuvarları, iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesindeki test performans parametreleri (özgüllük, saptama sınırı, kantitasyon sınırı, doğruluk, kesinlik, güvenilirlik, tekrarlanabilirlik, doğrusallık, dinamik aralık, sağlamlık) sayesinde kabul edilebilir standartta tanısal sonuçlar vermektedir. Bu aşamada, DKK uygulaması, rutin PCR tanı laboratuvarlarında uluslararası akreditasyon açısından kritik bir öneme sahiptir¹³.

Kalite kontrol programlarının üç bileşeni bulunmaktadır; kullanılan materyaller (genellikle 'kontrol' olarak adlandırılır), kullanılan yöntemler (klinik örnekler ve hangi sıklıkta çalışıldığı) ve kalite kontrol kuralları (çalışılan kontrollerin sonuçlarının nasıl kabul edildiğinin yorumlanması, sorun çözme veya testin tekrarı). Kontroller, beklenen sonuçlarla gözlenen sonuçların kıyaslanması suretiyle, zamana bağlı olarak kesinlik ve tekrarlanabilirliği değerlendirmek için kullanılan analitin bilinen konsantrasyonlarını içeren stabil materyallerden oluşmaktadır. İdeal kontroller, test edilecek olan bilinmeyen örneklerle aynı numune tipinde olmalı ve aynı formdaki analiti içermelidir¹⁴.

Moleküler mikrobiyoloji alanında Türkiye'de ulusal ölçekli DKK programları henüz bulunmamaktadır¹³. Tübitak 213S130 no'lu proje kapsamında, ülkemizdeki moleküler mikrobiyoloji tanı laboratuvarlarında çalışılan HBV DNA ve HCV RNA viral yük saptama testlerinin ulusal bir DKK programınca değerlendirilmesi amaçlanmıştır. ISO 17043¹⁵ standartlarına uyularak hazırlanan MOTAKK (Moleküler Tanıda Kalite Kontrol) Ulusal Programı, ülkemizde yapılan moleküler tanı testlerinin, daha standart ve doğru yapılmasına katkıda bulunarak, yurt dışından temin edilen kalite kontrol serumlarının yerini almayı amaçlamaktadır. Bu çalışmada, MOTAKK HBV DNA ve HCV RNA viral yük Dış Kalite Kontrol Programı kapsamındaki 2015-2016 sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Etik Kurul Onayı (Tarih: 9 Aralık 2013 ve Karar No: 18-688-13) ile gerçekleşti.

Kalite Kontrol Örneklerinin Hazırlanması

Kalite kontrol örneklerinin geliştirilmesi amacıyla, viral yük çalışmaları için DSÖ referans materyallerine göre referans yöntemler ile viral yük saptaması yapılarak kronik B (genotip D) ve C (genotip 1b) hepatitli hastalardan ana stoklar hazırlandı. Bu ana stoklardan serolojik olan hepatit belirteçleri ve viral yükleri negatif (HBV, HCV, HIV1, HAV, Parvovirüs B19, CMV negatif) plazma ile dilüsyon yapılan, değişik viral yüklerle sahip ör-

nekler hazırlandı ve 4 pozitif, 1 negatif örnekten oluşan paneller oluşturuldu. Hazırlanan örnekler vidalı kapaklı tüplere 1.2 ml olarak dağıtıldı ve HBV, HCV paneli ile her bir örnek için; gönderim yapılan yıl, çağrı numarası ve tüp numarasını belirten bir kod numarası (örn. HBV-K1601.01, HCV-K1601.01) verildi. Örnekler kod numaralarına göre etiketlendi ve gönderim zamanına kadar -80°C'de saklandı. Hazırlanan örneklerin homojenite ve kararlılık testleri COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV/HCV Test, Roche, ABD kullanılarak gerçekleştirildi.

Kalite Kontrol Programının Düzenlenmesi

Katılımcı ve program ilişkisi bu proje kapsamında geliştirilmiş olan web sayfası ve çağrı düzenleme ve değerlendirme programınca dijital ortamda gerçekleştirildi. Yapılan çağrılar MOTAKK web sayfası (<http://www.motakk.org/>) üzerinden ilan edildi. Ülkemizdeki HBV DNA ve HCV RNA çalışılan tüm üniversite ve kamu hastaneleri, özel laboratuvarlar ve halk sağlığı merkezleri katılımcı olmak üzere davet edildi. Katılımcı laboratuvarlara 2015 ve 2016 yıllarında kullanım kılavuzları ile birlikte birer panel gönderildi. Gönderilen paneller, soğuk zincirde katılımcı laboratuvarlara ulaştırıldı, laboratuvarlar ilgili testleri 2-3 hafta içerisinde sonuçlandırarak, MOTAKK web sayfasına sonuçların girişini gerçekleştirdi.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Panelleri oluşturan plazma örnekleri için katılımcı laboratuvarların girmiş oldukları sonuçlara göre ortalama, standart sapma ve dağılımlar hesaplandı. Değerlendirme öncesi girilen sonuçların dağılımı değerlendirildi ve normal dağılım dışındaki değerler ortalama dışı bırakıldı. Kantitatif sonuçlar, logaritmik değerlerine çevrildi. Tüm katılımcıların her iki yıla ait skorlama değerlendirmesi yapıldı. Ortalamalar ve standart sapmalar (SS), hem tüm katılımcılar için hem de aynı teknolojiyi kullanan katılımcıların kendi aralarında yapıldı. Skorlamalar, aynı teknolojiyi kullanan grupların kendi arasındaki değerlendirmelere göre yapıldı. Aynı teknolojiyi kullanan katılımcı sayısı 7'den az ise skorlama tüm teknoloji kullanıcı sonuçlarına göre yapıldı. Buna göre; 1 SS'de yer alanlar '0' ceza puanı, 2 SS'de yer alanlar '1' ceza puanı, 3 SS'de yer alanlar '2' ceza puanı ve '3' SS'nin dışında yer alanlar '3' ceza puanı olacak şekilde değerlendirildi. Tüm sonuçlar, geliştirilmekte olan yazılım programı ile analiz edildi ve sonuç raporları web sayfası ve e-posta yoluyla katılımcılara ulaştırıldı. Çalışmalar sonucunda her bir laboratuvar çalışma sonucunu diğer laboratuvar sonuçlarıyla karşılaştırmalı olarak görebildi ve kendi sonuçlarının referans değerlere ve ortalama sonuca olan uzaklığını saptayarak kullandıkları testleri tekrar değerlendirdi.

BULGULAR

Katılımcı laboratuvar sayısı HBV paneli için 2015 yılında 73, 2016 yılında 72; HCV paneli için 2015 yılında 72, 2016 yılında 70 olarak gerçekleşmiştir. Katılımcılar, program araçlarına yüksek uyum göstererek kayıt, sonuç girme ve sonuç raporlarının alınmasını aksaksız olarak gerçekleştirmiştir. 2015 ve 2016 yıllarında panelleri oluşturan plazma örnekleri için katılımcı laboratuvarların girmiş oldukları sonuçlara göre teknoloji grup ortalama-

ları, katılımcıların saptadığı en büyük ve en küçük değerler, standart sapma ve dağılımları Tablo I, II, III ve IV ile Şekil 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda ilk çağrının yapıldığı 2015 yılında, HBV paneline 73 laboratuvar katılmış ve katılımcı laboratuvarların %72.6-89.1'i 1 SS'nin içerisinde yer alarak '0' ceza puanı; %1.3-5.5'i ise 3 SS'nin dışında kalarak '3' ceza puanı almıştır. İkinci çağrının yapıldığı 2016 yılında ise, 72 laboratuvar HBV paneline katılmış ve ortalamaya daha yakın sonuçlarla %84.7-90.3'ü 1 SS'nin içerisinde yer almış; %1.4-2.8'i ise 3 SS'nin dışında kalmıştır. HCV paneline ise 2015'teki çağrıda 72 laboratuvar katılmış ve katılımcı laboratuvarların %70.8-89.1'i 1 SS'nin içerisinde yer alarak '0' ceza puanı; %1.3-5.5'i ise 3 SS'nin dışında kalarak '3' ceza puanı almıştır. İkinci çağrının yapıldığı 2016 yılında ise, 70 laboratuvar HCV paneline katılmış ve %84.7-90.3'ü 1 SS'nin içerisinde yer almış; %1.4-2.8'i ise 3 SS'nin dışında kalmıştır. Her iki yıla ait tüm katılımcıların HBV ve HCV skorlama değerlendirmeleri Tablo V ve VI'da gösterilmiştir.

Sonuçların kalitatif değerlendirmeleri Şekil 5'te gösterilmiştir. Katılımcıların HBV paneli kalitatif değerlendirmesi incelendiğinde, 2015 yılında 2 (%2.7) örnekte yalancı pozitiflik tespit edilmiştir. 2016 yılında ise, 4 örnekte yalancı pozitiflik, 3 örnekte yalancı negatiflik tespit edilmiştir. HCV panelinde ise, 2015 yılındaki çağrıda 1 örnekte yalancı pozitiflik, 2 örnekte yalancı negatiflik saptanırken; 2016 yılında 2 örnekte yalancı pozitiflik, 1 örnekte yalancı negatiflik saptanmıştır.

TARTIŞMA

Avrupa Farmakopesi, DKK değerlendirmesi programlarına katılımın, laboratuvarlar için önemli bir NAT kalite güvencesi süreci olduğunu belirtmektedir¹¹. Laboratuvar performansının izlenmesi, güvenilir amplifikasyon tekniklerinin sağlanması için bir ön şarttır. Ülkemizde, 2015 yılına kadar HBV DNA ve HCV RNA kantitatif testleri için ulusal olarak hazırlanmış bir DKK programı bulunmaması nedeniyle, bu gereksinim yurt dışından sağlanan kalite kontrol programlarıyla sağlanmaktaydı. Bu nedenle, çalışmamız ile Türkiye'de HBV DNA ve HCV RNA ile ilgili ilk kez ulusal bir DKK programı hazırlanmış ve başarıyla uygulanarak ülkemiz genelindeki 70'ten fazla laboratuvarla elde edilen test sonuçları biraraya getirilerek değerlendirilmiş ve yazılı rapor haline getirilmiştir. Kalite kontrol programları, laboratuvar sonuçlarının birbirleriyle karşılaştırılmasındaki güvenilirliğin izlenmesine, doğru olmayan sonuçların raporlanmasını en aza indirmeye, doğru sonuçların hızlıca ve yüksek güvenilirlikle raporlanmasına ve kabul edilmemiş test sonuçlarının reddedilmesini önleyerek hataları bildirilmeden önce tespit ederek tasarruf edilmesine olanak tanımaktadır¹⁴. Yeni bir test süreci değerlendirilirken klinik önem, maliyet, enstrümantasyon ve çalışma kolaylığı dikkate alınmalıdır; ancak birincil önem, test performansının verifikasyonu ve validasyonudur. Bir laboratuvar testi, hatasız ve kesin sonuçlar vermelidir ve aynı zamanda klinik laboratuvarlar için kalite güvence programlarının da özünü oluşturmalıdır. Ayrıca doğrulamanın belgelendirilmesi, doğrulanmış bir testin laboratuvarın gereksinimlerinin yerine getirildiğinin gösterilmesi için gereklidir¹⁶.

Tablo 1. HBV Paneli 2015 Yılı Kantitatif Değerleri

Örnek kodu	Teknoloji grup ortalaması (IU/ml) ± SS		Farklı Firmaların Grup Ortalamaları (IU/ml) ± SS (LogIU/ml) ± SS					
	(Log IU/ml) ± SS	En büyük değer (IU/ml) (LogIU/ml)	A Firması	B Firması	C Firması	D Firması	E Firması	F Firması
HBV- K1501.01	1.744 ± 1.637 3.16 ± 0.25	12.000 4.08	1.719 ± 3.79 3.22 ± 0.09	2.568 ± 3.277 3.10 ± 0.21	1.230 ± 888 3.14 ± 0.38	870 ± 137 2.94 ± 0.07	1.298 ± 193 3.11 ± 0.06	1.865 ± 550 3.26 ± 0.13
HBV- K1501.02	22.821 ± 26.442 4.25 ± 0.26	161.000 5.21	15.003 ± 4.772 4.16 ± 0.13	44.880 ± 49.558 4.36 ± 0.29	16.958 ± 7.021 4.17 ± 0.27	24.371 ± 13.983 4.34 ± 0.20	13.363 ± 2.887 4.12 ± 0.10	27.128 ± 10.228 4.42 ± 0.17
HBV- K1501.03	1.674 ± 1.483 3.15 ± 0.22	11.300 4.05	1.632 ± 2.69 3.13 ± 0.07	2.366 ± 3.180 3.07 ± 0.21	1.288 ± 681 3.05 ± 0.24	835 ± 160 2.91 ± 0.09	1.388 ± 276 3.14 ± 0.09	1.832 ± 979 3.23 ± 0.24
HBV- K1501.04	99.751 ± 128.586 4.87 ± 0.27	711.000 5.85	63.498 ± 14.645 4.79 ± 0.10	210.772 ± 245.628 4.87 ± 0.12	62.662 ± 34.190 4.69 ± 0.29	94.156 ± 15.823 4.97 ± 0.07	68.024 ± 17.016 4.82 ± 0.12	123.618 ± 40.280 5.08 ± 0.14
HBV- K1501.05	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

SS: Standart sapma.

Tablo II. HBV Paneli 2016 Yılı Kantitatif Değerleri

Örnek kodu	Teknoloji grup ortalaması (IU/ml) ± SS (Log IU/ml) ± SS	En büyük değer (IU/ml) (LogIU/ml)	En küçük değer (IU/ml) (LogIU/ml)	Farklı Firmaların Grup Ortalamaları (IU/ml) ± SS (LogIU/ml) ± SS					
				A Firması	B Firması	C Firması	D Firması	E Firması	F Firması
HBV-K1601.01	143.641 ± 81.177 5.09 ± 0.27	578.000 5.76	7.800 3.89	115.260 ± 22.411 5.05 ± 0.09	116.745 ± 60.385 4.94 ± 0.43	156.855 ± 51.438 5.15 ± 0.25	209.658 ± 120.090 5.26 ± 0.23	174.350 ± 26.744 5.24 ± 0.07	332.033 ± 176.957 5.46 ± 0.22
HBV-K1601.02	15.975 ± 9.738 4.15 ± 0.23	80.330 4.90	744 2.87	13.931 ± 3.985 4.13 ± 0.11	12.270 ± 5.724 4.00 ± 0.37	16.538 ± 3.475 4.21 ± 0.10	16.347 ± 8.759 4.17 ± 0.19	33.008 ± 27.537 4.39 ± 0.31	26.411 ± 4.324 4.42 ± 0.08
HBV-K1601.03	2.085 ± 1.857 3.15 ± 0.43	8.437 3.93	15 1.18	870 ± 433 2.91 ± 0.15	2.249 ± 1.565 3.10 ± 0.67	3.740 ± 1.814 3.51 ± 0.27	3.607 ± 1.972 3.49 ± 0.24	3.735 ± 2.853 3.45 ± 0.33	2.625 ± 982 3.39 ± 0.15
HBV-K1601.04	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
HBV-K1601.05	394 ± 197 2.53 ± 0.27	980 2.99	33 1.52	354 ± 140 2.51 ± 0.20	279 ± 173 2.32 ± 0.38	482 ± 131 2.66 ± 0.14	612 ± 319 2.72 ± 0.26	459 ± 123 2.65 ± 0.12	485 ± 195 2.65 ± 0.16

SS: Standart sapma.

Tablo III. HBV Paneli 2015 Yılı Kantitatif Değerleri

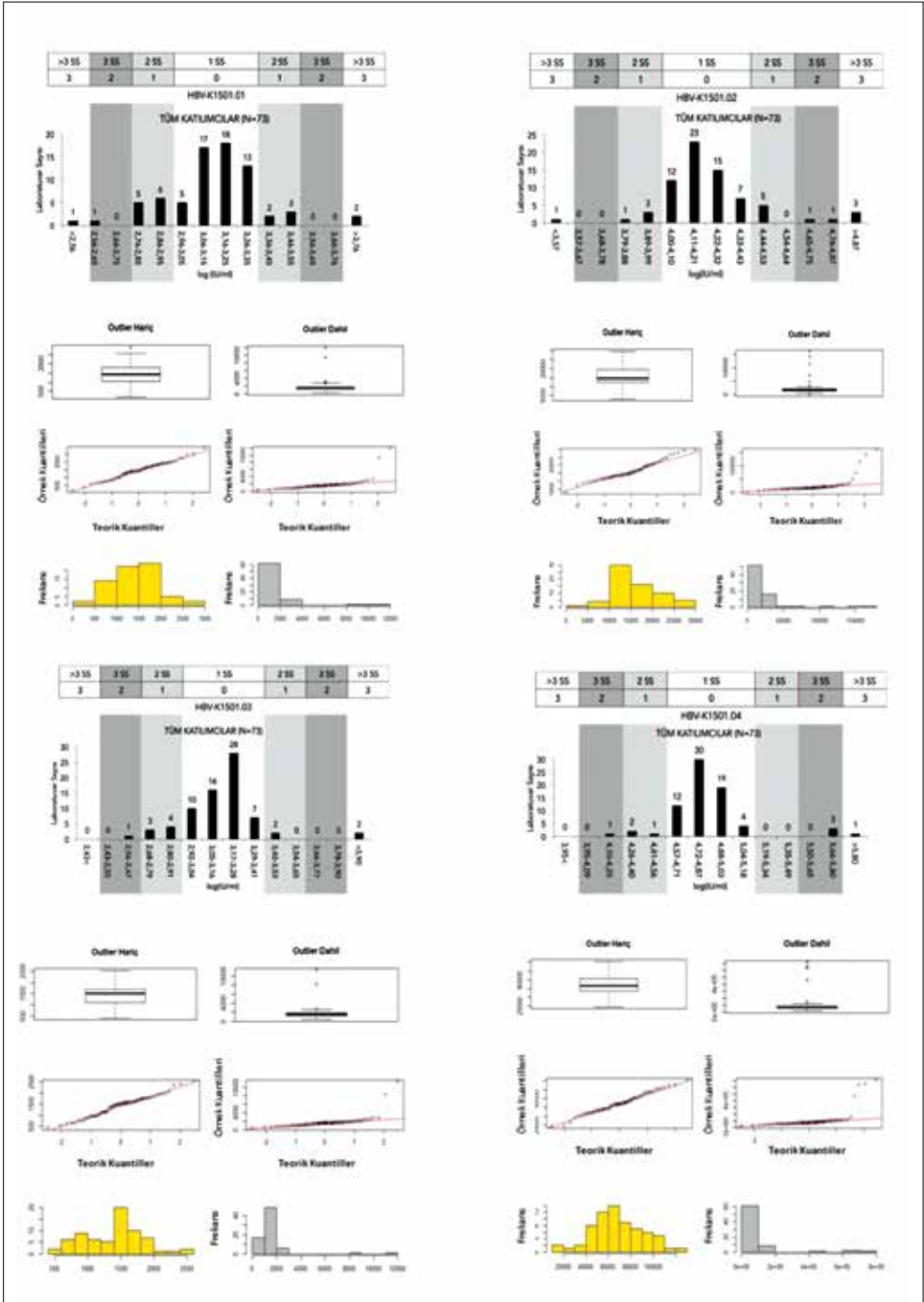
Örnek kodu	Teknoloji grup ortalaması (IU/ml) ±SD (Log IU/ml) ±SD		En büyük değer (IU/ml) (LogIU/ml)		En küçük değer (IU/ml) (LogIU/ml)		Farklı Firmaların Grup Ortalamaları (IU/ml) ± SS (LogIU/ml) ± SS					
	A Firması	B Firması	C Firması	D Firması	E Firması	F Firması	A Firması	B Firması	C Firması	D Firması	E Firması	F Firması
HCV-	1.233 ± 715	4.167	77.824	600	1.517 ± 842	823 ± 660	668 ± 105	1.288 ± 711	651 ± 501			
K1501.01	3.02 ± 0.27	3.62	1.43	1.43	3.10 ± 0.30	2.77 ± 0.40	2.82 ± 0.07	3.06 ± 0.24	2.74 ± 0.38			
HCV-	31.541 ± 15.101	77.824	600	600	45.415 ± 19.331	20.493 ± 12.417	18.178 ± 3.121	28.752 ± 13.900	11.732 ± 5.032			
K1501.02	4.46 ± 0.21	4.89	2.78	2.78	4.61 ± 0.23	4.25 ± 0.23	4.25 ± 0.08	4.41 ± 0.22	4.05 ± 0.19			
HCV-	7.135 ± 3.453	20.200	145	145	7.938 ± 1.889	3.837 ± 2.769	3.406 ± 3.68	7.458 ± 7.394	3.065 ± 6.08			
K1501.03	3.76 ± 0.33	4.31	2.16	2.16	3.93 ± 0.16	3.49 ± 0.31	3.53 ± 0.05	3.72 ± 0.39	3.48 ± 0.09			
HCV-	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif			
K1501.04	1.231 ± 969	7.340	0	0	1.461 ± 769	584 ± 358	687 ± 73	827 ± 542	605 ± 58			
HCV-	2.91 ± 0.52	3.87	0	0	2.91 ± 0.81	2.67 ± 0.33	2.84 ± 0.05	2.81 ± 0.37	2.78 ± 0.04			
K1501.05												

SS: Standart sapma.

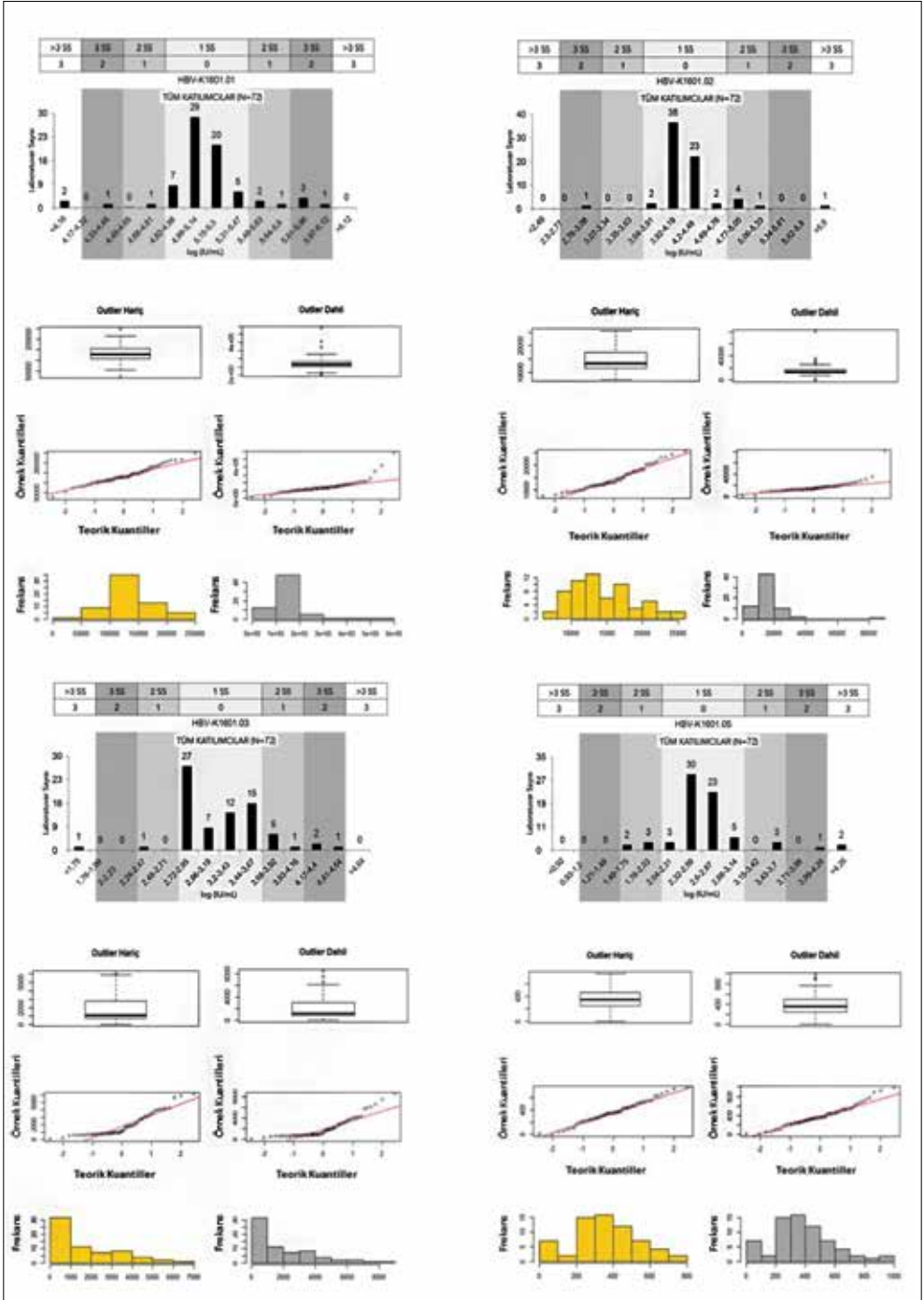
Tablo IV. HBV Paneli 2016 Yılı Kantitatif Değerleri

Örnek kodu	Teknoloji Grup Ortalaması (IU/ml) ± SD		En büyük değer (IU/ml) (LogIU/ml)	En küçük değer (IU/ml) (LogIU/ml)	Farklı Firmaların Grup Ortalamaları (IU/ml) ± SS (LogIU/ml) ± SS					
	(Log IU/ml) ± SD	(LogIU/ml)			A Firması	B Firması	C Firması	D Firması	E Firması	F Firması
HCV- K1601.01	40.397 ± 22.076 4.53 ± 0.27	100.000 5	3.753 3.57	42.492 ± 14.500 4.60 ± 0.15	54.534 ± 27.185 4.67 ± 0.24	26.297 ± 9.745 4.39 ± 0.15	21.909 ± 9.405 4.29 ± 0.22	70.085 ± 15.870 4.83 ± 0.10	9.436 ± 6.287 3.87 ± 0.28	
HCV- K1601.02	7.934 ± 4.850 3.78 ± 0.39	22.800 4.35	0.97 1.98	7.954 ± 2.460 3.83 ± 0.36	6.197 ± 4.937 3.61 ± 0.44	9.345 ± 3.496 3.94 ± 0.14	3.129 ± 2.136 3.41 ± 0.24	19.920 ± 2.501 4.29 ± 0.05	5.908 ± 5.118 3.60 ± 0.38	
HCV- K1601.03	9.093 ± 6.729 3.85 ± 0.31	31.500 4.50	0.947 2.98	8.319 ± 3.269 3.88 ± 0.20	15.857 ± 10.351 4.07 ± 0.34	6.351 ± 2.102 3.77 ± 0.15	4.088 ± 1.933 3.56 ± 0.21	12.630 ± 4.304 4.06 ± 0.20	2.027 ± 1.162 3.23 ± 0.24	
HCV- K1601.04	936 ± 505 2.89 ± 0.27	3.150 3.49	1.55 2.19	1.147 ± 318 3.03 ± 0.17	1.098 ± 719 2.95 ± 0.26	723 ± 304 2.82 ± 0.15	373 ± 294 2.47 ± 0.27	688 ± 142 2.82 ± 0.08	495 ± 234 2.62 ± 0.27	
HCV- K1601.05	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	

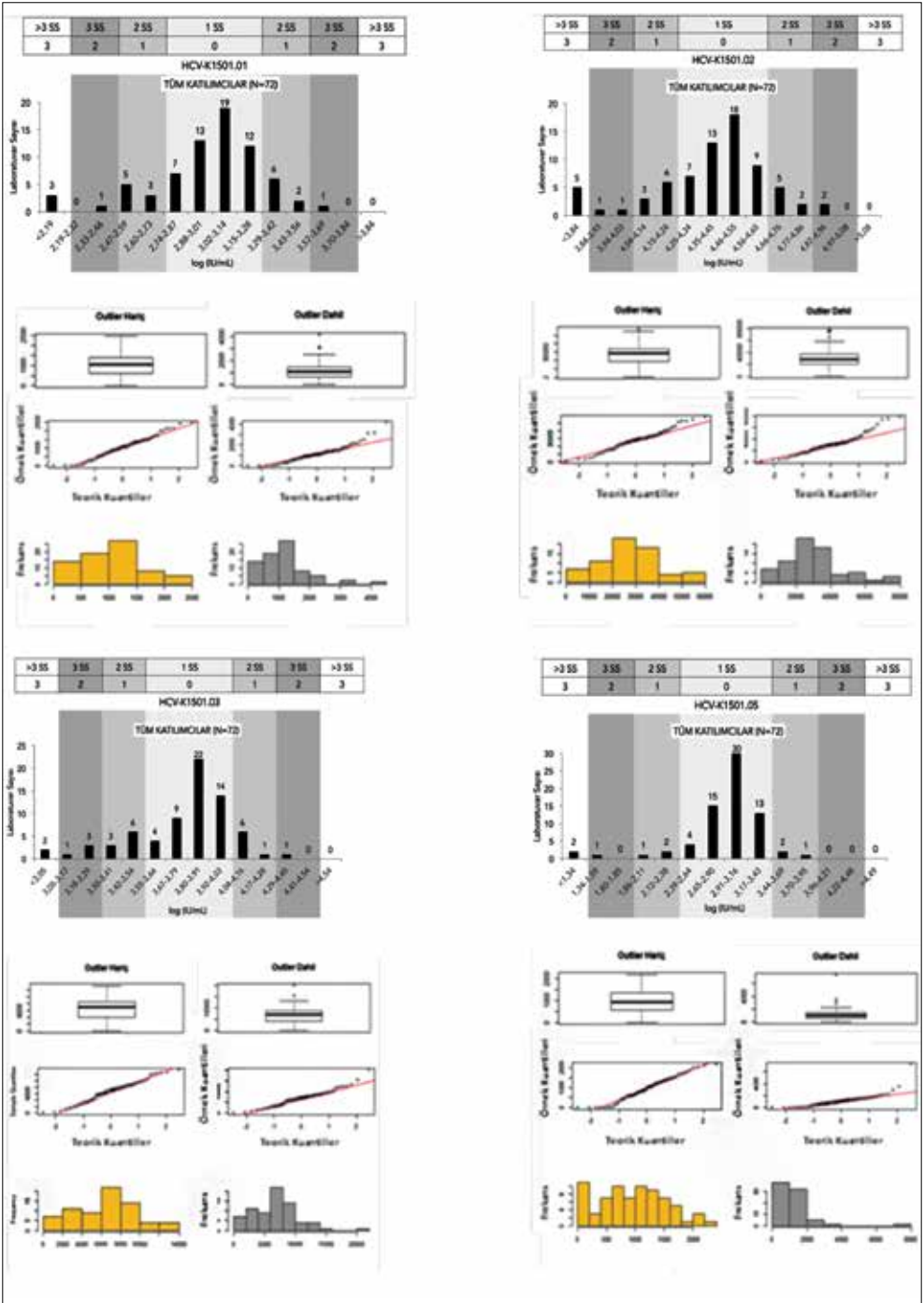
SS: Standart sapma.



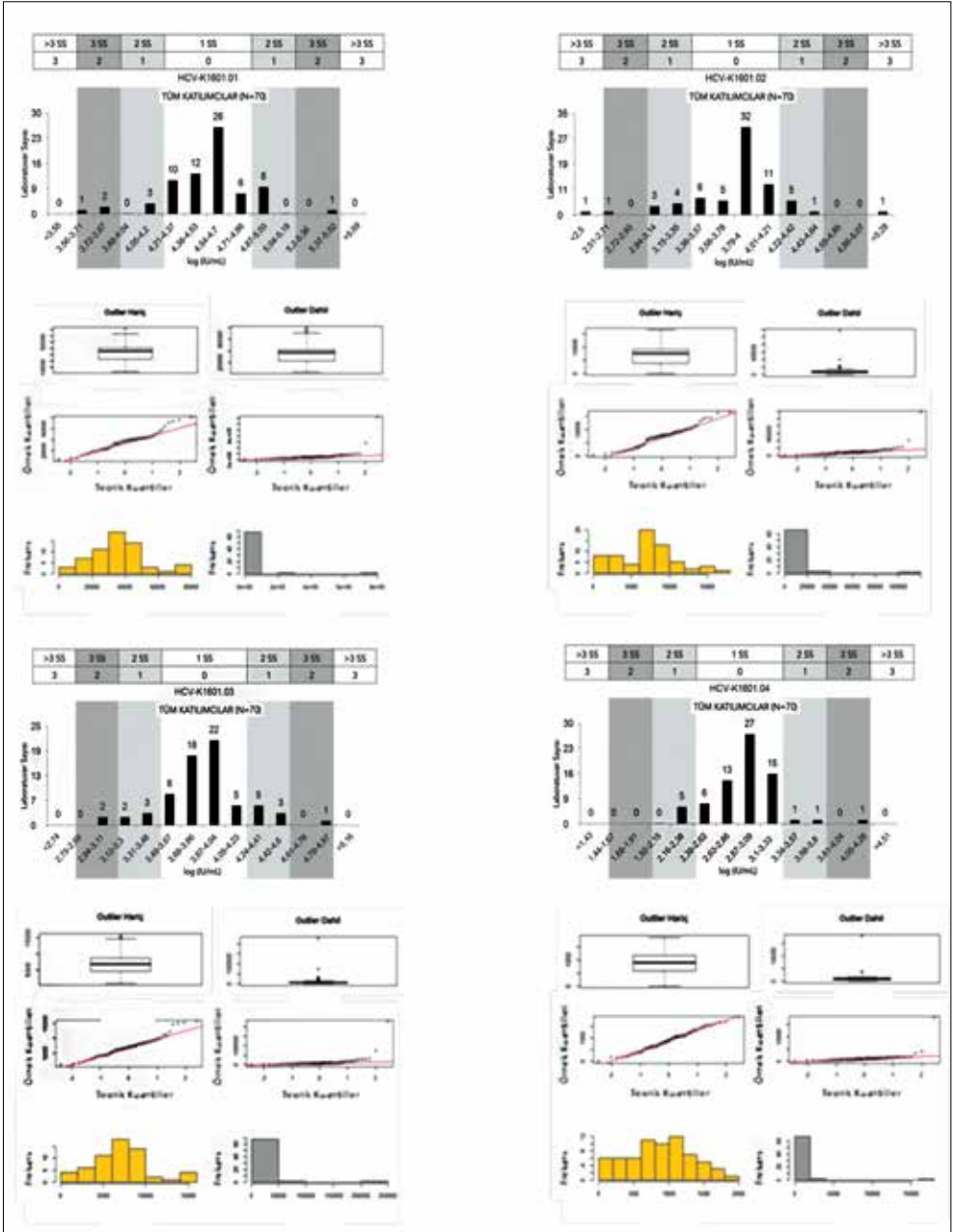
Şekil 1. HBV paneline ait sonuçların standart sapmaları ve dağılımları-2015.



Şekil 2. HBV paneline ait sonuçların standart sapmaları ve dağılımları-2016.



Şekil 3. HCV paneline ait sonuçların standart sapmaları ve dağılımları-2015.



Şekil 4. HCV paneline ait sonuçların standart sapmaları ve dağılımları-2016.

Tablo V. Tüm Katılımcıların HBV Paneli Kantitatif Skorları

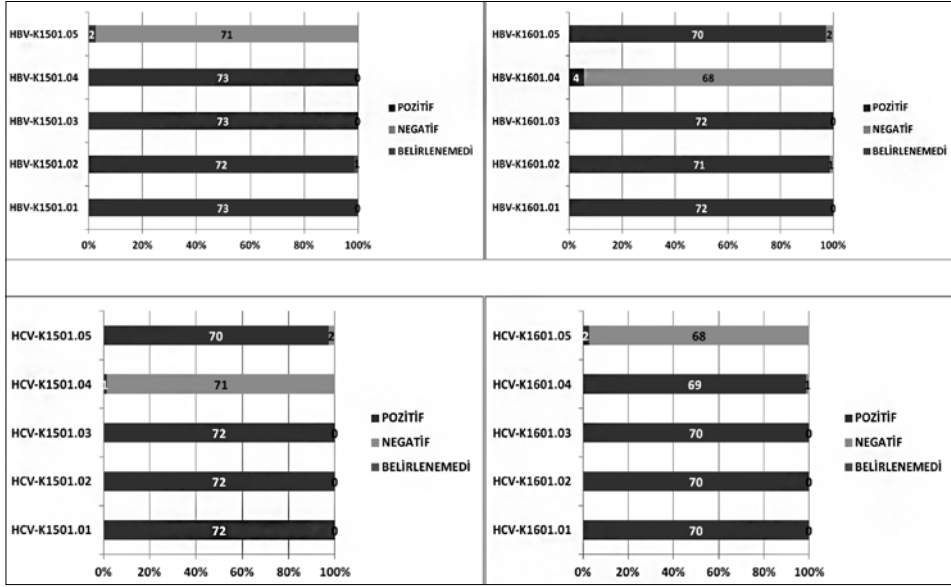
Skor	HBV-K1501 (n= 73)				HBV-K1601 (n= 72)			
	HBV-K1501.01	HBV-K1501.02	HBV-K1501.03	HBV-K1501.04	HBV-K1601.01	HBV-K1601.02	HBV-K1601.03	HBV-K1601.05
1 SS (0 puan)	53 (%72.6)	57 (%78.1)	61 (%84.7)	65 (%89.1)	61 (%84.7)	65 (%90.3)	61 (%84.7)	61 (%84.7)
2 SS (1 puan)	16 (%22)	9 (%12.3)	9 (%12.3)	3 (%4.1)	4 (%5.6)	5 (%6.9)	7 (%9.7)	8 (%11.1)
3 SS (2 puan)	1 (%1.3)	2 (%2.7)	1 (%1.3)	4 (%5.5)	5 (%6.9)	1 (%1.4)	3 (%4.2)	1 (%1.4)
> 3 SS (3 puan)	3 (%4.1)	4 (%5.5)	2 (%2.7)	1 (%1.3)	2 (%2.8)	1 (%1.4)	1 (%1.4)	2 (%2.8)

SS: Standart sapma.

Tablo VI. Tüm Katılımcıların HCV Paneli Kantitatif Skorları

Skor	HCV-K1501 (n= 72)				HCV-K1601 (n= 70)			
	HCV-K1501.01	HCV-K1501.02	HCV-K1501.03	HCV-K1501.05	HCV-K1601.01	HCV-K1601.02	HCV-K1601.03	HCV-K1601.04
1 SS (0 puan)	51 (%70.8)	47 (%65.3)	49 (%68.1)	62 (%86.1)	54 (%77.1)	54 (%77.1)	53 (%75.7)	61 (%87.1)
2 SS (1 puan)	16 (%22)	16 (%22.2)	16 (%22.2)	6 (%8.3)	11 (%15.7)	13 (%18.6)	13 (%18.6)	7 (%10)
3 SS (2 puan)	2 (%2.8)	4 (%5.5)	5 (%6.9)	1 (%1.4)	4 (%5.7)	1 (%1.4)	3 (%4.3)	1 (%1.4)
> 3 SS (3 puan)	3 (%4.2)	5 (%6.9)	2 (%2.8)	2 (%2.8)	1 (%1.4)	3 (%4.3)	1 (%1.4)	1 (%1.4)

SS: Standart sapma.



Şekil 5. Tüm katılımcıların HBV ve HCV 2015 ve 2016 yılları kalitatif değerlendirmeleri.

HBV DNA ve HCV RNA kantitasyonunun tanı ve tedavideki önemi nedeniyle, rutin laboratuvarlarda duyarlı, dinamik aralığı geniş, güvenilir ve tekrarlanabilirliği yüksek bir kitin kullanılması önemlidir. Günümüzde Rt-PCR yöntemini kullanan çok çeşitli ticari kitler bulunmaktadır¹⁷. Kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarındaki viremler, çok düşük veya saptanamayan seviyeden 10^8 kopya/ml'ye kadar değişmektedir. Bu nedenle; etkin nicelik açısından yapılan analizler, geniş bir viral genom konsantrasyon yelpazesini ölçmelidir. Yalnızca Rt-PCR, enfeksiyonun tüm aşamalarında virüsün miktarının belirlenmesi için gereken geniş dinamik aralığı kapsamaktadır¹⁸. Gerçek zamanlı kantitatif PCR yöntemleri, diğer teknolojilere göre; özellikle de klinik araştırmalarda, çok duyarlı ve geniş bir dinamik aralık ölçüsüne (mevcut yöntemler ile $7-8 \log_{10}$) sahip oldukları için kullanımları önerilmektedir¹². Ancak, farklı laboratuvarlarda kullanılan farklı veya aynı ticari kitler arasındaki standardizasyonun ve uyumun DKK programlarıncı değerlendirilmesi gerekmektedir. Duyarlılık ve özgüllük açısından yüksek performanslı standardize ve valide ticari yöntemlerin kullanılması, NAT sonuçlarının laboratuvarlar arasında uyumlu olmasına daha üst seviyede katkıda bulunmaktadır¹⁰.

Yapılan çağrılarda, katılımcıların neredeyse tamamı HBV ve HCV panelleri için uyumlu sonuçlar vermiştir. İlk çağrının yapıldığı 2015 yılındaki skorların, 2016 yılındaki ikinci çağrıda daha iyi olduğu görülmüştür. Bu da, katılımcı laboratuvarların ilk skorlarını aldıktan sonra düzeltici/önleyici faaliyetlerle sonuçlarını iyileştirdiklerini göstermektedir. 2016 yılındaki HBV panelinde yalancı negatiflik tespit edilen 3 örneğin ikisi, viral yükü $2 \log_{10}$ IU/ml' olan HBV-K1601.05 kodlu tüpe ait olması nedeniyle düşük viral yük saptanamamış olabilir. HCV panelinde ise, yine her iki yılda yalancı negatiflik saptanan örnekler '2

ve $3 \log_{10}$ IU/ml' oranlarında düşük viral yüklerle sahip örneklerden oluşmuştu. Kantitatif sonuçlar incelendiğinde ise, farklı firmaların logaritmik sonuç ortalamalarının birbirleriyle ve teknoloji grup ortalamasıyla genellikle yakın sonuçlara sahip oldukları görülmüştür (Tablo I, II, III, IV).

Sonuç olarak, MOTAKK Dış Kalite Kontrol Programı sonuç raporlarında sağlanan bilgiler, yurt dışından elde edilen kalite kontrol programı sonuç raporlarının sağladığı tüm bilgileri karşılamakta; ek olarak, kullanılan teknolojilerin ve ticari ürünlerin sağlıklı bir şekilde karşılaştırılmalarına olanak sağlamaktadır. Ülkemizdeki HBV DNA ve HCV RNA testi çalışılan 70'ten fazla laboratuvarın katılımıyla gerçekleştirilen bu çalışma; sonuçların karşılaştırılması ve değerlendirilmesi açısından, oldukça verimli ve faydalı olacak bulguların elde edilmesi nedeniyle de ayrı bir önem taşımaktadır.

* MOTAKK HBV ve HCV Çalışma Grubu (* İsmine göre alfabetik olarak dizilmiştir.) Açelya Yalçıntaş Oğuz (İontek Laboratuvarı, İstanbul), Ahmet Barış (RTA Laboratuvarları, Kocaeli), Alpaslan Alp (Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı, Ankara), Alper Aksözek (Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi EAH, Mikrobiyoloji Lab., Muğla), Arzu Sayınır (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir), Aydan Karagül (Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab., Antalya), Aylin Ordu (Şişli Florence Nightingale Hastanesi Moleküler Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul), Ayşe İstanbullu (Medipol Hastanesi, İstanbul), Barış Otlu (Malatya Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Malatya), Buket Arıdoğan (Süleyman Demirel Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Isparta), Burak Aksu (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul), C. Kurtuluş Buruk (KATÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Trabzon), Ceren Karahan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Lab., Ankara), Çakır Güney (Özel SYNLAB Merkezi Lab., Ankara), Devrim Toksöz (Referans Klinik Laboratuvarı, İstanbul), Dilara Yıldırım (Sivas Numune Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab., Sivas), Dilek Çolak (Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Antalya), Duygu Eren Dağlar (Aydın Devlet Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Aydın), Duygu Fındık (Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., Konya), Elif Kaş (Ankara 2. Bölge KHB Genel Sekreterliği, Ankara), Emel Çalışkan (Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce), Fadile Yıldız Zeyrek (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Şanlıurfa), Fatma Arslan (Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab., Kayseri), Feyza Demir (SB.SBÜ. Van EAH Mikrobiyoloji Bölümü, Van), Fikriye Milletli (Ahi Evran Üniversitesi, EAH Mikrobiyoloji Lab., Kırşehir), Filiz Kibar (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Adana), Furkan Özdiğer (Gelişim Tıp Laboratuvarları, İstanbul), Gülnur Dündar (Centro Laboratuvarı Moleküler Mikrobiyoloji, İstanbul), Hande Arslan (Başkent Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Ankara), Harun Ağca (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Bursa), Hikmet Eda Alışkan (Başkent Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Lab., Adana), Hüseyin Gündücuoğlu (Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Van), Işıl Fidan (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara), Işın Akyar (Acibadem Labmed Mikrobiyoloji Lab., İstanbul), İlhan Afşar (IKÇÜ Atatürk EAH Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., İzmir), İlknur Kaleli (Pamukkale Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarı, Denizli), İsmail Dönmez (Uşak Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Lab., Uşak), Kemalettin Yanık (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Samsun), Kenan Midilli (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul), Kivanç Çubukçu (Trabzon Kanuni EAH Klinik Mikrobiyoloji Lab., Trabzon), Mehmet Özdemir (Necmettin Erbakan Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Konya), Melek Acar (Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab., Samsun), Meltem Yalınay (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Ankara), Mert Ahmet Kuşkucu (İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul), Mustafa Zahir Bakıcı (Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab., Sivas), Neriman Aydın (Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Aydın), Neziha Yılmaz (Bozok Üniversitesi, Mikrobiyoloji AD, Yozgat), Nihan Çeken (Balıkesir Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Lab., Balıkesir), Nihan Ziyade (İstanbul Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul), Nisel Yılmaz (Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., İzmir), Osman Birol Özgümüş (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Rize), Özlem Gitmişoğlu (Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab., Kahramanmaraş), Recep Demirkan (Anatolia Genetik Lab., İstanbul), Recep Keşli (Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Afyon), Rıdvan Güçkan (Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin EAH, Mikrobiyoloji Kliniği, Amasya), Rüşan Sertöz (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir),

Sadık Akgün (Adıyaman Üniversitesi, EAH Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., Adıyaman), Sebahat Aksaray (Haydarpaşa Numune Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., İstanbul), Seda Tezcan (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Mersin), Sedat Kaygusuz (Kırıkkale Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kırıkkale), Selma Gökahmetoğlu (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Kayseri), Sevim Meşe (İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İstanbul), Seyit Ahmet Bayık (Adana Numune EAH, Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., Adana), Sinem Akçalı (Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Manisa), Şaban Gürçan (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tekirdağ), Tekin Karslıgil (Gaziantep Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Gaziantep), Tercan Us (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Eskişehir), Tuncer Özekinci (Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Diyarbakır), Tülin Pilgir (Viromed Laboratuvarı, Ankara), Uğur Aslan (Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., Konya), Uğur Dinç (Çorlu Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji, Lab., Çorlu), Umur Safiye Şay Coşkun (TOKAT GOP Üniversitesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Lab., Tokat), Yeliz Çetinkol (Ordu Üniversitesi EAH, Tıbbi Mikrobiyoloji Lab., Ordu), Yusuf Keskin (Çukurova Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Lab., Adana), Zeynep Ayaydın (Gazi Yaşargil EAH, Mikrobiyoloji Lab., Diyarbakır), Zülal Aşçı Toraman (Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Elazığ).

KAYNAKLAR

1. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(11): 1020-6.
2. Aliche T, Cerutti F, Pittaluga F, et al. Comparison of the Cobas Ampliprep™/Cobas TaqMan™ HBV Test versus the Cobas AmpliCor HBV monitor for HBV-DNA detection and quantification during antiviral therapy. *New Microbiol* 2008; 31(1): 27-35.
3. Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 337.
4. Mancini C, Pisani G, Azzi A, et al. Inter-laboratory comparison of qualitative and quantitative detection of hepatitis C (HCV) virus RNA in diagnostic virology: a multicentre study (MS) in Italy. *J Clin Virol* 2004; 30(4): 313-9.
5. Valentine-Thon E, Van Loon AM, Schirm J, et al. European proficiency testing program for molecular detection and quantitation of hepatitis B virus DNA. *J Clin Microbiol* 2001; 39(12): 4407-12.
6. Pisani G, Cristiano K, Marino F, et al. External quality assessment programmes for detection of HCV RNA, HIV RNA and HBV DNA in plasma: improved proficiency of the participants observed over a 2-year period. *Vox Sang* 2010; 99(4): 319-24.
7. Candido A, Chionne P, Milazzo L, et al. Nucleic acid testing (NAT) for HCV RNA in Italian transfusion centres: an external quality assessment. *J Clin Virol* 2008; 41(4): 277-82.
8. Akyar I. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında ISO 15189 akreditasyonu: genel bilgiler ve laboratuvarımızdaki durum. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(4): 683-97.
9. Wang L, Pan Y, Zhang K, et al. A 10-year human hepatitis B virus nucleic test external quality assessment in China: continual improvement. *Clin Chim Acta* 2013; 425: 139-47.
10. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. An international collaborative study to establish a World Health organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001; 80(1): 63-71.
11. Gentili G, Pisani G, Bisso G, et al. Hepatitis C virus testing of plasma pools by nucleic acid amplification technology: external quality assessment. *Vox Sang* 2001; 81(3): 143-7.
12. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trials and practice: recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology* 2008; 134(2): 405-15.
13. Sayan M, Willke A, Meriç M, et al. Hepatit B ve C virus nükleik asit testlerinde NEQAS uluslararası dış kalite kontrol değerlendirme programı sonuçlarının analizi. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(1): 103-114.
14. Garrett PE. Quality control for nucleic acid tests: common ground and special issues. *J Clin Virol* 2001; 20(1-2): 15-21.

15. TS EN ISO/IEC 17043: 2010. Uygunluk değerlendirme-yeterlilik deneyi için genel şartlar.
16. Espy MJ, Uhl JR, Sloan LM, et al. Real-time PCR in clinical microbiology: applications for routine laboratory testing. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1): 165-256.
17. Biçeroğlu SU, Yazan Sertöz R, Zeytinoğlu A, et al. Hepatit B virüs kantitasyonunda iki farklı Rt-PCR testinin karşılaştırılması: COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan ve ARTHUS QS-RGQ KİT. *Ege Tıp Dergisi* 2012; 51(4): 233-7.
18. Caliendo AM, Valsamakis A, Bremer JW, et al. Multilaboratory evaluation of real-time PCR tests for hepatitis B virus DNA quantification. *J Clin Microbiol* 2011; 49(8): 2854-8.