

# *KLİNİK NUMUNELERDE STABİLİTE ÇALIŞMALARI:*

## **EFLM PREANALİTİK EVRE ÇALIŞMA GRUBU ÖNERİLERİ**



**Uzm. Dr. İlknur Alkan Kuşabbi**

**Etlik Şehir Hastanesi**

**Tıbbi Biyokimya Kliniği**

**18.09.2024**

# GİRİŞ

- Klinik laboratuvarların **hem doğru hem de klinik açıdan faydalı sonuçlar** üretebilmesi sadece yeterli kalitede örneklerin analiz edilmesi ile mümkündür.
- **Farklı ortamlarda** analitlerin stabilitesini değerlendiren çeşitli çalışmalar ve veritabanları bulunsa da, stabilite çalışmalarının nasıl yapılacağı ve raporlanacağı konusunda bir **kılavuz eksikliği** bulunmaktadır.
- Bu durum, çoğu zaman temel bilgileri raporlamayan ve dolayısıyla **verilerin aktarılabilirliğini tehlikeye atan** çalışmaların ortaya çıkmasına neden olur.

# GİRİŞ

- **Analit stabilitesi:** Fiziksel ve kimyasal özelliklerinin **zaman içinde korunması**
- **İnstabilite**, bu özelliklerde zaman içindeki değişimin bir fonksiyonudur ve çalışmalarda **instabilite denklemi** olarak ifade edilebilir.
- Klinik numunelerdeki analitlerin stabilite bilgisi, laboratuvar hatalarından kaçınmak için gereklidir;
  - **Örneklerin uygun şekilde taşınması ve korunması**
- Üreticiler ve laboratuvarlar için stabilite konusundaki gereklilikleri

**ISO 15189**

# GİRİŞ

- Laboratuvarların kalitesi ve yeterliliği için **ISO 15189:2012** gereklilikleri;
  - İstenen test için gerekli ise **transfer sırasında zaman ve sıcaklığı** kontrol etmek için belgelenmiş bir prosedür gerekliliği
  - Preanalitik evre aşamasında bozulmayı önlemek için gerekli faaliyetler
- Yeni versiyon **ISO 15189:2022**, ayrıca **numune işleme, hazırlama ve depolama** için özel gereklilikleri içerir;
  - **7.1.6.2 Ek inceleme talepleri için kriterler:** Laboratuvar prosedürleri, aynı birincil numune üzerinde ek incelemeler veya daha fazla inceleme talep etmek için zaman sınırlarını içermelidir.
  - **7.1.6.3 Numune stabilitesi:** Ölçülen analitin birincil numunedeki stabilitesi göz önünde bulundurularak, numunenin alınması ile incelemenin yapılması arasındaki süre belirlenmeli ve bu süre izlenmelidir

**Stabilite sınırı**

# GİRİŞ

- **EFLM Preanalitik Evre Çalışma Grubu (WG-PRE)** stabilite veritabanı oluşturma projesi kapsamında, klinik örneklerde stabilite çalışmalarının yürütülmesine ilişkin **uluslararası kılavuzların olmaması** nedeniyle; yayınlanan stabilite çalışmalarının kalitesinin standartlaştırılması ve iyileştirilmesi ihtiyacını tespit etmiştir.
- Detaylı bir literatür taramasının ardından ve kapsamlı tartışmalar sonucunda fikir birliği ile stabilite çalışmaları için **20 maddelik bir kontrol listesi** oluşturmuştur.

## (CRESS - Checklist for Reporting Stability Studies)

- CRESS kontrol listesi, raporlamada standardizasyon sağlanmasını ve çalışmaların **başka sağlık hizmeti ortamlarına aktarılabilirliğinin** kolayca değerlendirilmesini sağlar.

# GİRİŞ

- İyi bir stabilite çalışması, bazal sonuç ile daha sonraki zaman noktalarında ölçülen bir dizi sonuç arasındaki **yüzdellik farkın (%PD-percentage difference)** hesaplanmasını sağlamalı
- Verilerin bir **instabilite denklemi** olarak gösterilmesini ve **stabilite sınırının (SL-stability limit)** elde edilmesi
- Belirli bir klinik ortam için başlangıç noktasına göre **maksimum izin verilebilir farkı (MPD-maximum permissible difference)** aşan, stabilite kaybının başladığı süre

**Stabilite sınırı**

# GİRİŞ

- Temel bir tasarım, optimum preanalitik koşullar altında tek bir kan alımından (tekrarlara olanak sağlamak için) elde edilen çoklu örneklerin toplanmasını içerir.

En az 10

- Katılımcı sayısı, söz konusu analitin **tüm analitik aralığını kapsayacak kadar** yeterli olmalıdır.
- Her katılımcının bir bazal örneği analiz edilir ve kalan tüpler/alikotlar, kontrollü saklama koşullarında **belirlenmiş ilerleyen zaman aralıkları geçtikten sonra** analiz edilir.
- **Stabilite kaybı**, bazal örnek ile sonraki test örnekleri arasındaki analit konsantrasyonu farkı olarak ölçülür.
- Analiz, sistematik hatayı önlemek için **mümkünse aynı analitik grupta, en az çift, tercihen üç kez** yapılmalıdır.

# GİRİŞ

- Stabilitiyi etkileyen diğer değişkenler (örneğin **sıcaklık, hücrelerle temas, numune kabı, hava teması veya ışığa maruz kalma**) her faktör kombinasyonu için ayrı çalışmalarla incelenebilir.

## Saklama koşulu

- Örnek stabilitesine katkıda bulunan faktörlerin karmaşıklığı nedeniyle, **farklı sağlık hizmeti ortamları ve populasyonlar** arasında **aktarılabılır** bir çalışma tasarımı zordur.
- Bununla birlikte, yeterli bilgi **standart bir şekilde sunulduğunda**, farklı çalışmalardan elde edilen veriler başka bir laboratuvar ortamına aktarılabılır.



# CRESS

## Checklist for Reporting Stability Studies

**Table 1:** The CRESS Checklist for Reporting Stability Studies.

Section	Number	Item
Title/keywords	1.	- Clearly indicate in the title that content is a stability study,
		- Define in the title what analytes are being evaluated in what matrix, at which temperature, over what period of time,
Abstract	2.	- Use recommended keywords: stability, the name of the analyte(s) if <3 analytes, preanalytical and sample type (we recommend that all of them are used to properly identify a stability study).
		- State that the study is a stability study,
		- Clearly define what the aims of the study are,
		- Include an overview of the study design,
Introduction	3.	- Define which analytes are being examined, in which matrices, in which tube types, at which temperature and over what period of time, as a minimum,
		- Cover headline results and the key findings of the study, as a minimum,
		- Draw appropriate conclusions; do not generalize beyond the study results.
		- Discuss the importance of sample stability,
Aim	4.	- Provide a thorough overview of the current position and existing studies,
		- State the knowledge gap being filled.
Materials and methods	5.	- Clearly define the aims of the study
		- Provide in details how the study will address these aims,
		- State the analytes, matrix, temperature and period of time involved.
Measurand/ analyte Samples	6.	- State where the study was done,
		- State the start date and the end date of the study
Participants	7.	- Thoroughly describe materials and methods to a depth that allows the study to be replicated,
		- Provide sufficient detail to allow transferability to different healthcare settings.
		- Define the analyte(s) involved in the study.
		- Define the tube type, manufacturer and additive,
Preanalytical conditions	9.	- Define the sample matrix (e.g. whole blood, serum, plasma, urine, faeces, saliva, cerebrospinal fluid etc),
		- Define sample volume,
		- State if samples were specifically collected for the study or leftover samples have been used,
		- State whether individual participants or pools were used,
Analytical procedure	10.	- If pools have been used, provide the protocol and appropriate reference, according to which pool has been prepared.
		- Define the patient population used including gender, age, geographical location, comorbidities, relevant medication, health status and ethnicity as a minimum.
		- State how this information was obtained and verified
		- State how samples were collected (i.e. method of phlebotomy),
		- State how tubes were mixed,
		- State sample transport conditions (mode of transport, temperature, time),
		- Specify the exact time and all relevant conditions (temperature, centrifuge conditions, mechanical forces, etc.) the sample was exposed to from the sample collection to the first time point (time zero) of the stability experiment:
		- Specify time elapsed from the sample collection to the time of separation of the serum or plasma from cells,
		- If samples were stored prior to time zero, specify sample storage conditions,
		- If samples were frozen, please state how samples were thawed,
- State how temperatures were monitored throughout the process (measurement device, measurement method, measurement time points, device calibration status, etc.),		
- State any additional preanalytical sources of biases that may have been introduced.		
- State the method of analysis, analytical platform, relevant details of the reaction including any deviations from manufacturers recommendations,		
- Define assay traceability to international standards,		
- State the number of replicate analyses,		
- State within and between batch variation (CVA%) at the concentration level close to concentrations studied in the stability experiment (state if data are from the manufacturer or from in-house verification study),		

**Table 1:** (continued)

Section	Number	Item
Abstract		- State a protocol (provide a reference) according to which CVA (%) was obtained (if in-house data are provided),
		- Define whether analysis was done as a single batch or multiple batches
		- If samples were run in multiple batches, state relevant conditions between batches and how bias between batches was controlled.
Spiking studies	11.	- Define how (if any) spiking studies were performed.
Length of study	12.	- State the duration over which stability of the analytes in each sample will be measured in the study and the frequency of time points
Storage conditions	13.	- Clearly define the storage conditions during the experiment and how they were recorded and controlled,
Statistical analysis	14.	- State all relevant variables described in detail under Sections 7 and 9.
		- Include details of how the sample size and the number of replicates required was justified and how this minimizes the effect of analytical imprecision,
Outliers	15.	- State whether the mean or median of replicate samples was used,
		- Define the instability equation,
Acceptability criteria	16.	- State what statistical tools were used and rationale behind their use.
		- State how many outliers were identified
Results	17.	- Define what tools were used to remove outliers and why
		- State MPD with evidence for its selection from referenced studies,
Discussion	18.	- Follow the Milan hierarchy to defining analytical performance specifications [22].
		- Provide textual, tabulated and graphical presentation of the data,
Funding Ethics	19.	- Plot results on a scatter graph with PD% on the ordinate and the time with appropriate units on the abscissa,
		- Present data using consistent terminology throughout the manuscript,
Funding Ethics	20.	- Provide raw data in an excel format.
		- State how the study addresses the original aims,
Funding Ethics	20.	- Demonstrate how it can be applied (or not) to other healthcare systems,
		- Define any limitations, particularly those that prevent transferability of data.
Funding Ethics	20.	- State any funding sources whether financial or in the form of consumables,
		- State if the study has been granted ethical approval,
Funding Ethics	20.	- State if patient consent (if applicable) was obtained.

# CRESS

## Checklist for Reporting Stability Studies

1. Başlık/anahtar kelimeler
2. Özet (Abstract)
3. Giriş
4. Amaç
5. Materyal/metod
6. Ölçülen/analit
7. Numuneler
8. Katılımcılar
9. Preanalitik koşullar
10. Analitik prosedür
11. Spiking çalışmaları
12. Çalışma süresi
13. Saklama koşulları
14. İstatistiksel analiz
15. Uç değerler
16. Performans kabul edilebilirlik kriterleri
17. Sonuçlar
18. Tartışma
19. Finansman
20. Etik

# Başlık/Anahtar Kelimeler

- Başlık, okuyucuların makaleyi okumaya devam edip etmeyeceğini belirleyen ilk unsurdur.
- Başlığın çalışmanın bir **stabilite çalışması** olduğunu açıkça belirtmesi zorunludur.
  - Analitler
  - Numune matriksleri
  - Sıcaklıklar
  - Zaman
- **Anahtar kelimeler** iyi seçilmelidir, böylece diğer laboratuvarlar aynı analit üzerinde stabilite çalışması ararken çalışmayı kolayca bulabilmelidir.
  - Stabilite
  - Analitlerin adları (<3)
  - Preanalitik
  - Örnek türü

# Özet (Abstract)

- Özet, başlığı genişletmelidir ve **çalışmanın bir stabilite çalışması olduğunu ve çalışmanın amacını** açıkça belirtmelidir.
- Çalışma tasarımının genel görünümünü sunmalıdır,
  - Analitler
  - Matriksler
  - Tüp çeşitleri
  - Sıcaklık
  - Süre
- Başlıca sonuçlar ve çalışmanın temel bulguları
- Sonuç olarak, çalışmanın bulgularına uygun çıkarımlar

# Giriş

- Analitlerin **farklı koşullar altında stabilitesinin** neden önemli olduğunu tanımlanması
- Stabilitate bilgisinin **tanı sürecinde** nerede gerekli olduğunu belirtilmesi.
- Çalışmada incelenen analit(ler) için **mevcut bilgilerin** kapsamlı bir değerlendirmesi
- Önceki çalışmaların özeti ve çalışmanın dolduracağı **bilgi boşluğunu** tanımlanması

# Amaçlar

- Amaçların net **tanımı**
- Amaçlara nasıl ulaşılabileceğinin kısa açıklaması
  - Analitler
  - Numune matrisleri
  - Sıcaklık
  - Süre

# Materyal-metod

- Diğer laboratuvarların **çalışmada neler yapıldığını** anlaması
- Gerektiğinde **yeniden çalışmayı yapabilmesi**
- Kendi laboratuvarlarına nasıl **uyum** gösterdiğini anlamaları
- Çalışmanın **ne zaman ve nerede** yapıldığı

# Ölçülen/Analit

- İncelenen analit(ler) **açıkça tanımlanmalı**
- Mümkünse, terimler **standart uluslararası terminolojiye** uygun olmalı
- Standart olmayan veya yaygın olarak kullanılmayan analitler için, diğer laboratuvarların çalışmayı **yeniden yapabilmesi** için yeterli detay sağlanmalı



# Numuneler

- Stabilite büyük ölçüde **numune matrisine** bağlıdır.
- Çoğu analit için, **plazma veya serum en iyi stabiliteyi sağlayan matrislerdir.**

**Matriks tanımlanmalı**

- **Numune kabı türü, kaptaki katkı maddeleri tanımlanmalı**
- **Analitik aralıkta gerçek hasta numuneleri tercih edilmeli**
- **Bireysel katılımcılar/havuzlanmış numuneler**
- **Numune havuzunun nasıl hazırlandığı açıklanmalı**

# Katılımcılar

- Çalışmanın yapıldığı popülasyon açıkça tanımlanmalı

Diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarına aktarılabilirlik

- Demografik bilgiler

# Preanalitik koşullar

- Numunenin alındığı andan bazal ölçümün gerçekleştirildiği zamana kadar geçen sürede **maruz kaldığı koşullar** tanımlanmalı
  - Numune türü
  - Primer numune kabı
  - Santrifüj öncesi gecikme
  - Santrifüj koşulları
  - Santrifüj sonrası gecikme
  - Uzun dönem saklama koşulları

# Preanalitik koşullar

- **Kan alma yöntemi** açıklanmalı, bunun için hangi kılavuzların izlendiği ve bu kılavuzlardan veya üretici tavsiyelerinden herhangi bir sapma olup olmadığını belirtmeli
- Bazal numune analiz edilmeden önce **numunenin ne kadar süre saklandığı, hücresel bileşenlerle temas süresi ve örneğin saklanmadan önce ne zaman santrifüj edildiği** gibi bilgiler verilmeli
- Tüplerin çalışma süresince **açık mı tutulduğu ve numunenin ışığa maruz kalıp kalmadığı** kaydedilmeli

# Preanalitik koşullar

- Numunelerin **transfer koşulları** detaylandırılmalı
  - Taşıma süresi,
  - Sıcaklık,
  - Mekanik kuvvetlere maruziyet/pnömatik tüp sistemi kullanımı
- **Santrifüj** (süre, g kuvveti, sıcaklık) ve tüm süreç boyunca **saklama koşulları** (sıcaklık, hava, ışık) hakkında bilgi verilmeli
- Örnekler dondurularak saklandıysa, çözülme işlemi hakkında detaylı açıklama yapılmalı ve kaç kez **donma-çözülme döngüsü** olduğu belirtilmeli

# Preanalitik koşullar

- Sıcaklık ortalama, minimum ve maksimum sıcaklık olarak raporlanmalıdır.
- Sıcaklığın nasıl izlendiği (ölçüm cihazı, ölçüm yöntemi, ölçüm zaman noktaları, cihaz kalibrasyon durumu vb.) detaylandırılmalıdır.
- Dışlama kriterleri ve potansiyel bias kaynakları ayrıntılı şekilde belirtilmelidir.

# Analitik prosedür

- Analizlerin hangi platformda gerçekleştirildiğini ve hangi **metodolojinin** kullanıldığını açıkça tanımlanmalı
  - Üretici önerilerinden herhangi bir sapma varsa, bu açıkça belirtilmeli ve bunun gerekçesi sunulmalıdır.
  - Yöntemin **uluslararası standartlara göre izlenebilirliği** tanımlanmalı
  - Analizin **grup içi ve gruplar arası performansı** (analitik varyasyon katsayısı, %CVA) belirtilmeli
- Kit prospektüsleri/laboratuvar içi %CVA**
- Reaktif, kalibratörler ve iç kalite kontrol ile ilgili bilgiler ve son dış kalite performansına ilişkin bir açıklama belirtilmeli

# Analitik prosedür

- Analizlerin **tek bir seride mi yoksa birden fazla seride mi** yapıldığı belirtilmelidir. Birden fazla seri kullanıldığında, seriler arasındaki **biasın nasıl kontrol edildiği** de açıklanmalı.
- Tek serili çalışmalar, yöntem kayması veya yeniden kalibrasyon nedeniyle oluşan **analitik biası azaltır**.
  - Örneklerin korunması (örneğin dondurma)
  - Örneklerin saklanması için ek süre
- Her bir numune için **tekrarlanan analiz sayısı** ve tüm zaman noktalarındaki **numune sayısı** belirtilmeli.



# Spiking alışmaları

- Spiking çalışmalarının nasıl gerçekleştirildiği, hangi kılavuzların izlendiği ve sonuçların nasıl hesaplandığı açıkça tanımlanmalıdır.
- Spiking alışmaları, numunenin açılıp manipüle edilmesi gerektiği için **ek hata kaynakları ve bias** yaratabilir.
- Ayrıca, spiking işlemiyle eklenen madde, belirli bir matrikste doğal olarak bulunan analit ile aynı şekilde davranmayabilir.
- Spiking kaynaklı olası biası önlemek için, mümkün olduğunca, spikelanmış örnekler yerine **yüksek analit seviyelerine sahip hasta örneklerinin kullanılması** tercih edilmelidir.

# Çalışma süresi

- Her bir numunedeki analitlerin stabilitesinin ölçüleceği süre ve analizlerin yapılacağı zaman noktaları belirtilmeli
- Seçilen zaman noktaları için gerekçe belirtilmeli.

# Saklama koşulları

- Çalışma süresince numunelerin saklanma koşulları da detaylandırılmalı.

# İstatistiksel Analiz

- Veri analizinde kullanılan metodoloji belirtilmeli ve gerekçelendirilmeli.
- **Örneklem büyüklüğünün ve tekrarlanan ölçüm sayısının** analitik hatayı en aza indirecek şekilde nasıl belirlendiği açıklanmalı.
- Stabilitate denklemi ve sonuçların tipik dağılımı hakkındaki veriler önceden biliniyorsa, ihtiyaç duyulan örneklem büyüklüğünü tahmin etmek mümkündür.

Güç analizi/G\*power

# İstatistiksel Analiz

- İstabilite denklemi

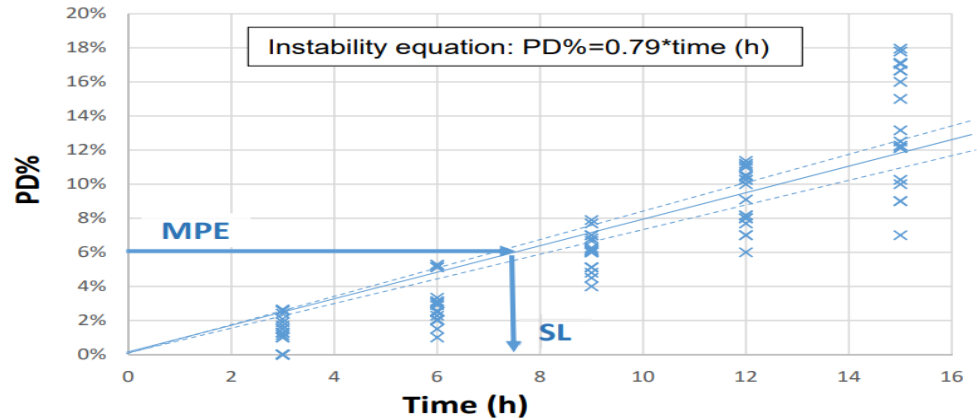
$$PD\% = \left( \frac{\hat{t}_x - \hat{t}_0}{\hat{t}_0} \right) \times 100$$

## Regresyon analizi

$\hat{t}_x$  Average concentration of test sample n in time x.  
 $\hat{t}_0$  Average concentration of basal sample n.

- Burada %PD, bazal sonuç ile belirli bir zaman noktasında ölçülen sonuç arasındaki **yüzdellik farktır**.

- İntersept sıfır olacaktır.



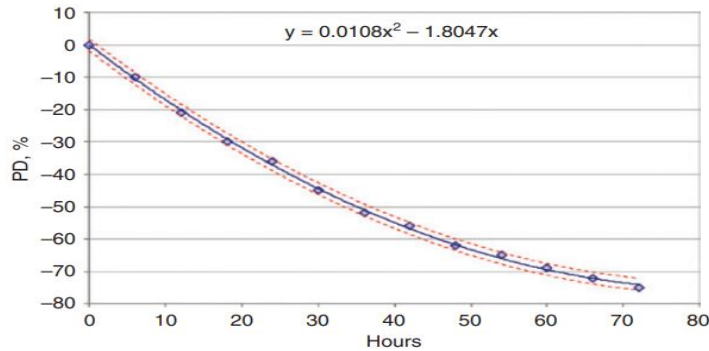
**Figure 1:** Graphical representation of the percentage difference (PD%) with respect to storage time (hours). Estimation of the instability equation by regression through the origin. Linear model with confidence interval for the slope. MPE, maximum permissible error; SL, stability limit.

# İstatistiksel Analiz

- Bazı analitler **non-linear** davranış gösterir

- İnstabilite denklemleri:

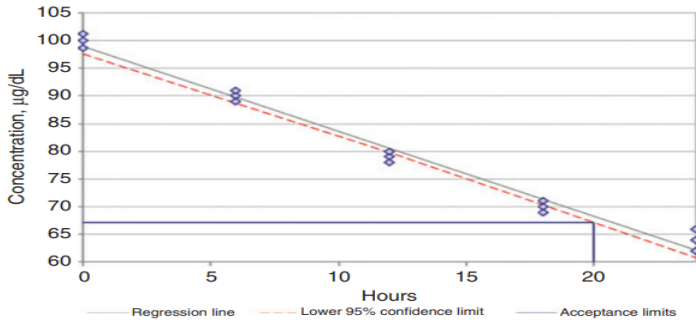
$$PD\% = a \times \text{time} + b \times \text{time}^2 + c \times \text{time}^3 + \dots + n \times \text{time}^n$$



**Figure 2:** Example of a second-order stability curve, depicting PD (%) over time at room temperature (RT). The data were fitted with the first- to sixth-order polynomials, and the second-order polynomial was selected based on the highest value for *adjusted R*<sup>2</sup> (0.9997). The function ( $y = 0.0108x^2 - 1.8047x$ ) can be used by the laboratory to define stability, based on individual quality specifications. In this example, the PD (%) reaches -19% and -34% after 10 and 20 h, respectively, as depicted by the lower 95% confidence limits of the regression line at 10 and 20 h.

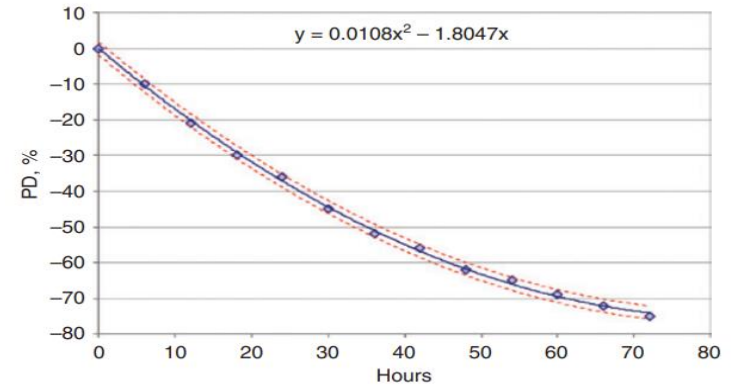
# İstatistiksel Analiz

- Linear modelin, ilk %20 içindeki analit aktivitesinin kaybını yeterince tanımladığı gösterilmiştir.
- Veriler açıkça linear değilse veya zaman içindeki aktivite değişimi çok büyükse, log dönüşümü veya non-linear bir modelin kullanımı düşünülmelidir.



**Figure 1:** If a decrease in concentration is observed over time, the stability duration is calculated as the intersection between the lower limit of the acceptance range and the lower 95% confidence limit of the regression line.

If the concentration increases over time, the upper limit of the acceptance range and the upper limit of the 95% confidence interval are used. This figure depicts the linear portion of the graph in Figure 2, demonstrating a decrease in the analyte concentration of approximately 33% over 20 h at room temperature. Based on the regression function of Figure 2, a decrease of 34% would be expected after 20 h storage at room temperature.



**Figure 2:** Example of a second-order stability curve, depicting PD (%) over time at room temperature (RT).

The data were fitted with the first- to sixth-order polynomials, and the second-order polynomial was selected based on the highest value for *adjusted R*<sup>2</sup> (0.9997). The function ( $y = 0.0108x^2 - 1.8047x$ ) can be used by the laboratory to define stability, based on individual quality specifications. In this example, the PD (%) reaches -19% and -34% after 10 and 20 h, respectively, as depicted by the lower 95% confidence limits of the regression line at 10 and 20 h.

# İstatistiksel Analiz

- **İstabilite denkleminin raporlanması**, laboratuvarlar arasında bilgi paylaşımını kolaylaştırarak, klinik gereksinimlere uygun **stabilite limitinin** hesaplanmasını sağlar.
- İstabilite denklemi veya belirli bir süre için stabilite tahminini belirlemek için **yeterli veri** olmalıdır.
- İstatistiksel anlamlılığı hesaplamak için kullanılan araçlar gerekçeleriyle birlikte açıklanmalıdır.



# Uç değerler

- Uç değerler tespit edilmişse, bunların belirlenmesinde kullanılan istatistiksel yöntemler açıklanmalı ve kullanımlarının gerekçesi sunulmalı.
- Uç değerler **atılmamalı, kaydedilmeli.**
- Eğer uç değerler çalışmadan ıkarıldıysa veya kullanılmadıysa, bu durum da belirtilmeli.

# Performans Kabul Edilebilirlik Kriterleri

- Maksimum izin verilebilir farkın (MPD) belirlenmesi çok net bir şekilde açıklanmalıdır.
- MPD mümkünse yayınlanmış verilerle izlenebilir olmalı ve **Milan hiyerarşisi**'ne göre analitik performansla uyumlu olmalıdır.
- İdeal olarak MPD, Milan hiyerarşisine uygun olarak, tercih sırasına göre, klinik sonuç verilerinden, biyolojik varyasyondan veya state-of-art olarak elde edilmelidir.
- MPD'nin nereden elde edildiği ve neden çalışılan analit ve popülasyon için uygun olduğu gerekçelendirilmelidir.

# Sonuçlar

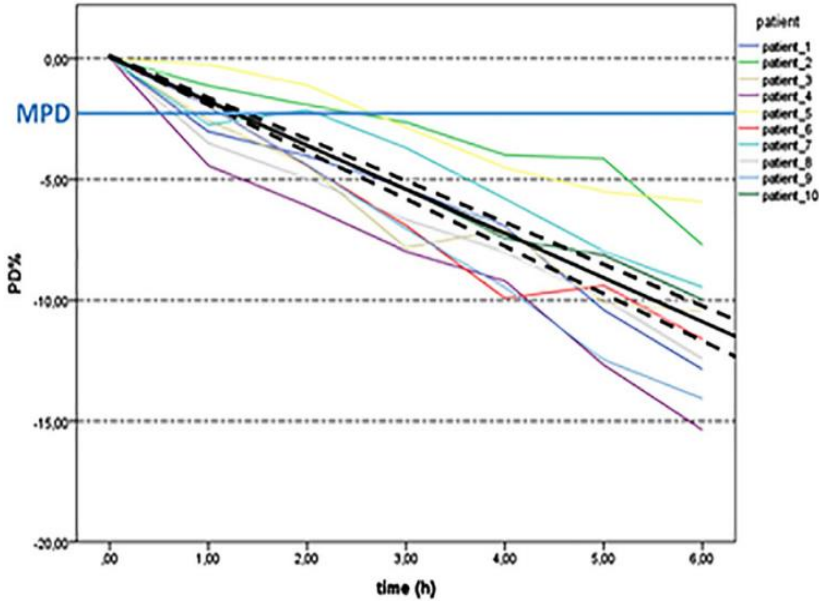
- Sonuçlar metin, tablo ve grafik olarak sunulmalı.
- **İstabilite denklemi**, denklemin türetildiği sonuçlarla birlikte gösterilmeli.
- Veriler, tutarlı bir **terminoloji ve birimlerle** (örneğin SI birimleri) sunulmalı.
- Verilerin yorumlanması kolay olmalı, önemli sonuçların hızlıca belirlenip anlaşılmasını sağlamalıdır.
- Tekrarlanan ölçümler yapıldığında, **çift ölçümler için aritmetik ortalama, üçlü ölçümler için medyan kullanılmalı** ve ardından yüzdelik farklar (%PD) hesaplanmalıdır.

# Sonuçlar

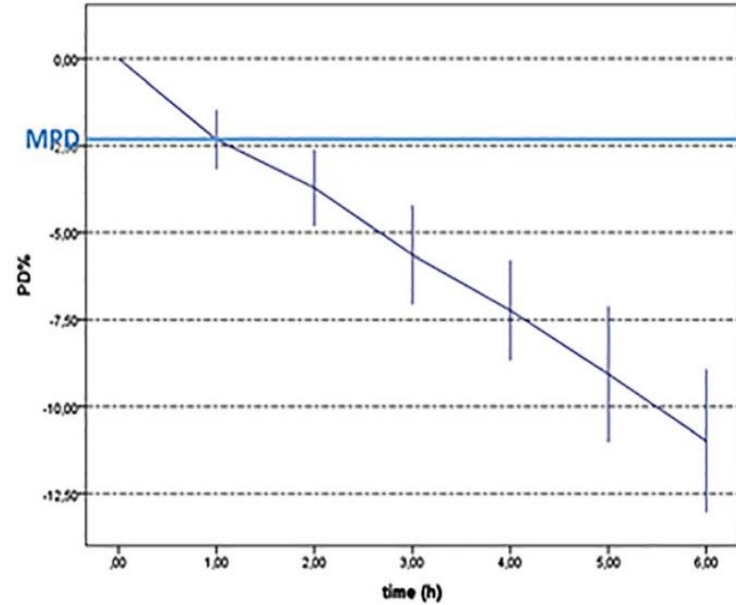
**Table 2:** Example of stability data presentation: stability of glucose in whole blood at room temperature (22 °C) in closed serum tube (manufacturer XX), protected from light.

Definitions			Results (PD% [95% CI])						
Test	Number of participants	Baseline mean value (range)	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	Instability equation
Glucose, mmol/L	10	5.98 (3.84–9.48)	-2.32% (-1.61%, -3.02%)	-3.71% (-2.8%, -4.62%)	-5.64% (-4.46%, -6.81%)	-7.23% (-6.04%, -8.42%)	-9.07% (-7.46%, -10.67%)	-10.99% (-9.29%, -12.67%)	PD%=-1,834 × time (h) r=0.961, p<0.001

# Sonuçlar



A)



B)

**Figure 1:** Example of stability data presentation: stability of glucose in whole blood at room temperature (22 °C) in closed serum tube (manufacturer XX), protected from light.

(A) Instability equation calculation (black line) using the least squares adjustment with confidence intervals (dotted lines) for the slope. All patient data is also shown. (B) Stability equation calculation using the point to point estimation with confidence intervals for the mean of patients at every study time. Blue line presents the MPD (maximum permissible difference) for serum glucose based on biological variation (which was 2.34% at the time when the study was performed).

# Sonuçlar

**Table 3:** Example of stability data presentation: Raw data for individual participants at each time point demonstrating the stability of glucose in whole blood at room temperature (22 °C) in closed serum tube (manufacturer X), protected from light.

Glucose, mmol/L		Basal	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
Patient 1	Replicate 1	4.41	4.35	4.3	4.25	4.15	4.03	3.92
	Replicate 2	4.53	4.32	4.28	4.21	4.17	3.98	3.87
	Average	4.47	4.34	4.29	4.23	4.16	4.01	3.90
	CV%	1.90%	0.49%	0.33%	0.67%	0.34%	0.88%	0.91%
	PD% from basal		-3.02%	-4.03%	-5.37%	-6.94%	-10.40%	-12.86%
Patient 2	Replicate 1	6.32	6.21	6.18	6.14	6.05	5.98	5.71
	Replicate 2	6.25	6.22	6.15	6.1	6.02	6.07	5.89
	Average	6.29	6.22	6.17	6.12	6.04	6.03	5.80
	CV%	0.79%	0.11%	0.34%	0.46%	0.35%	1.06%	2.19%
	PD% from basal		-1.11%	-1.91%	-2.63%	-3.98%	-4.14%	-7.72%
Patient 3	Replicate 1	5.32	5.15	5.07	4.97	4.98	4.74	4.81
	Replicate 2	5.28	5.18	5.06	4.8	4.87	4.79	4.68
	Average	5.30	5.17	5.07	4.89	4.93	4.77	4.75
	CV%	0.53%	0.41%	0.14%	2.46%	1.58%	0.74%	1.94%
	PD% from basal		-2.55%	-4.43%	-7.83%	-7.08%	-10.09%	-10.47%
<b>Global</b>	<b>Average PD%</b>		-2.32%	-3.71%	-5.64%	-7.23%	-9.07%	-10.99%
	<b>CI 95%</b>		(-1.61%, -3.02%)	(-2.8%, -4.62%)	(-4.46%, -6.81%)	(-6.04%, -8.42%)	(-7.46%, -10.67%)	(-9.29%, -12.67%)

# Sonuçlar

- Zamanın **stabilite limiti** olarak tanımlanan noktası, analitin stabil olduğu son zaman noktasıdır.
- Ölçülen zaman noktalarının ötesinde davranış bilinmediğinden, instabilite denklemi çalışmadaki verilerin dışına çıkarılmamalıdır.

# Tartışma

- Veriler ne gösteriyor?
- Çalışmanın amaçlarına nasıl ulaşıldı?
- Veriler diğer sağlık hizmeti sistemlerine nasıl uygulanabilir?
- Çalışmanın sınırlamaları



# Finansman

- Çalışmanın nasıl finanse edildiğine dair detaylar belirtilmelidir.

# Etik

- Çalışmanın etik onay alıp almadığı belirtilmelidir.
- Bu onayın nereden alındığı ve hasta onaylarının alınıp alınmadığı (eğer gerekliyse) belirtilmelidir

# SONUÇ

- CRESS kontrol listesi, stabilite çalışmalarında raporlanması gereken temel maddeleri içermektedir.
- Bu listeye uyum, çalışmanın şeffaf bir şekilde raporlanmasını ve kolayca tekrarlanabilmesini sağlayacaktır.
- Biyomarker stabilitesinin anlaşılması, laboratuvarların **en yüksek doğrulukta sonuçlar** üretmesini sağlamak açısından önemlidir.
- Amaç, tüm stabilite çalışmalarının **yüksek kalitede standartlaştırılmış verilere** dayanmasını sağlamaktır.

# SONUÇ

- Stabilité çalışmalarının planlanması
- Hakemler ve dergi editörlerinin stabilite çalışmalarını değerlendirmeleri
- Okuyucuların stabilite çalışmalarını değerlendirirken, bu kontrol listesindeki detayları aramaları ve çalışmaların kendi sağlık hizmeti ortamlarına aktarılabilirliğini değerlendirmeleri

# Kaynaklar

1. Cornes M, Simundic AM, Cadamuro J, Costelloe SJ, Baird G, Kristensen GBB, von Meyer A, Nybo M, Gómez Rioja R. The CRESS checklist for reporting stability studies: on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jul 25;59(1):59-69. doi: 10.1515/cclm-2020-0061. PMID: 32710715.
2. Gomez-Rioja R, Von Meyer A, Cornes M, Costelloe S, Vermeersch P, Simundic AM, Nybo M, Baird GS, Kristensen GBB, Cadamuro J; European Federation of Clinical Chemistry; Laboratory Medicine (EFLM) Working Group Preanalytical Phase (WG-PRE). Recommendation for the design of stability studies on clinical specimens. *Clin Chem Lab Med*. 2023 Apr 6;61(10):1708-1718. doi: 10.1515/cclm-2023-0221. PMID: 37021544.
3. Gómez-Rioja R, Segovia Amaro M, Diaz-Garzón J, Bauçà JM, Martínez Espartosa D, Fernández-Calle P; Extra-Analytical Quality Commission of the Spanish Society of Laboratory Medicine (SEQCML); Analytical Quality Commission of the Spanish Society of Laboratory Medicine (SEQCML). A protocol for testing the stability of biochemical analytes. Technical document. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Nov 26;57(12):1829-1836. doi: 10.1515/cclm-2019-0586. PMID: 31348756.
4. Pum JKW. Evaluating sample stability in the clinical laboratory with the help of linear and non-linear regression analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jan 28;58(2):188-196. doi: 10.1515/cclm-2019-0596. PMID: 31702996.
5. Gómez Rioja R, Martínez Espartosa D, Segovia M, Ibarz M, Llopis MA, Bauçà JM, Marzana I, Barba N, Ventura M, García Del Pino I, Puente JJ, Caballero A, Gómez C, García Álvarez A, Alsina MJ, Álvarez V. Laboratory sample stability. Is it possible to define a consensus stability function? An example of five blood magnitudes. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Oct 25;56(11):1806-1818. doi: 10.1515/cclm-2017-1189. PMID: 29729140.

## Opinion Paper

Michael Cornes\*, Ana-Maria Simundic, Janne Cadamuro, Seán J. Costelloe, Geoffrey Baird, Gunn B. B. Kristensen, Alexander von Meyer, Mads Nybo and Rubén Gómez Rioja, on behalf of the Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)

## **The CRESS checklist for reporting stability studies: on behalf of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE)**

# TEŞEKKÜRLER...

- Soru-Görüş-Öneri
- [alkanilknur@yahoo.com/](mailto:alkanilknur@yahoo.com) Etlik Şehir Hastanesi

