

KAN KARARLILIK (STABİLİTE) SKORU (Blood StabilityScore,BSS)

Bu Soru-Cevapların içeriğinde, 2017 yılında yürürlüğe giren Atlet Biyolojik Pasaportu kan numuneleri için Kan Kararlılık Skoru (BSS) uygulamasının kullanımına dair detaylı bilgiler yer almaktadır. BSS'nin uygulanmasına yönelik spesifik adımlar, Doping Kontrolü ve Soruşturmalar Uluslararası Standartı Ek K'da ve Atlet Biyolojik Pasaportu için Kan Analitik Gereklilikleri Teknik Belgesi'nde (TD2017BAR) detaylandırılmıştır.

Kısaltmaların Açıklamaları:

ABP: Atlet Biyolojik Pasaport

ADO: Doping Mücadele Kurumu

APMU: Sporcu Pasaport Yönetim Birimi

BCO: Kan Alma Görevlileri

BSS: Kan Kararlılık Skoru

CAT: Kan Alımı-Analiz Toplam Süresi (kan numunesinin alınması ile laboratuvardaki analizi arasındaki toplam süre)

CRT: Kan Alımı-Numune Kabul Süresi (Kan Alım Görevlisi tarafından sporcudan alınan kan numunesi ile numunenin laboratuvara ulaşması arasındaki süre)

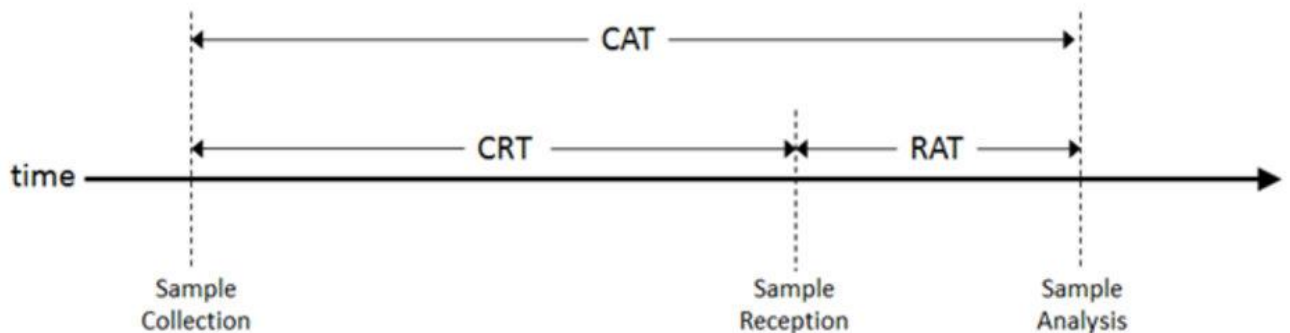
DCO: Doping Kontrol Görevlisi

RAT: Numune Kabul-Analiz Süresi (Numunenin laboratuvara kabul edilmesi ile numunenin analizi arasındaki süre)

SCA: Numune Alım Kurumu

TA: Testi Yapan Kurum

CAT = CRT + RAT olduğuna dikkat ediniz.



1-) KAN KARALILIK SKORU (BSS) NEDİR?

BSS, ABP kan numuneleri için, taşınması sırasında numunenin sıcaklığı ile numune toplama ve analiz arasındaki süre arasındaki ilişkiyi göz önüne alan önemli bir indekstir. BSS, tüm ABP kan numuneleri için ADAMS'da hesaplanacaktır. Düşük BSS, serin sıcaklıklarda ve kısa nakliye sürelerini göstermektedir. Tersine, daha uzun süre ve/veya daha yüksek sıcaklıklarda taşınan bir numune ise, bozulma belirtileri gösterebilecek risk taşıdığı anlamına gelen, daha yüksek BSS'ye sahip olacaktır. Sınır değeri 85'tir ve numunenin ADAMS'da geçerli olabilmesi için bu değer altında olması gerekmektedir.

2-) BSS'İN UYGULANMASININ FAYDALARI NELERDİR?

İki yönden yararlıdır;

a-) Uzak bölgelerde veya hafta sonu numune alımı nedeniyle, ABP kan numunelerinin taşıma süresinin uzatılması;

b-) Numunelerin saklanması ve sıcaklık veri analizinin standartlaştırılması, tüm ilgili tarafların iş yükünü azaltmaktadır.

3-) BSS NASIL HESAPLANMAKTADIR?

BSS, aşağıdaki formüle göre kan numunesi eşliğinde sıcaklık kaydediciden gelen verileri kullanarak ADAMS'da hesaplanmaktadır;

$$BSS = 3 \times T + CAT$$

Burada CAT, Kan Alımı-Analiz Toplam Süresi; T ise bu zaman dilimi boyunca numunenin ortalama sıcaklığıdır. ABP'nin hematolojik modülünde kullanılan belirteçlerin kararlılığını sağlamak için BSS'nin 85'i geçmemesi gerekmektedir. BSS'si 85'in üzerinde olan tüm numuneler ADAMS'ta geçersiz sayılmaktadır.

Örnek olarak 33 saatte laboratuvara taşınan ve laboratuvarında 2 saatte (CAT = 35 saat) analiz edilen ve ortalama 6 ° C sıcaklıkta tutulduğu bir numune için BSS aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır;

$$BSS = 3 \times 6 + 35 = 53$$

Burada hesaplanan BSS 85'den azdır, bu yüzden numune ADAMS'da geçerli olacaktır.

4-) BSS'Yİ KULLANMAK İÇİN İZİN VERİLEN EN UZUN NAKLİYE ZAMANI NEDİR?

Bu durum, nakliye esnasında numunenin ortalama sıcaklığına bağlıdır ve numunenin asla donmaması gerektiği unutulmamalıdır. (donmuş numuneler ADAMS'da geçersiz kılınacaktır). Birkaç günden daha uzun sürecek bir nakliye süresi söz konusu ise, 4 ° C'lik bir ortalama sıcaklık, numunenin dondurulma riskini en düşük seviyeye indirecek hedef sıcaklık olmalıdır. 4 ° C'de, yukarıdaki formülü ve maksimum BSS 85'i kullanarak, izin verilen maksimum CAT, 73 saat olacaktır. (3x4 +73=85)

Aşağıda, belirli bir ortalama sıcaklıkta taşınan numuneler için kan alımı-numune kabul zamanı (CRT) verilerek velaboratuvara da analiz için 12 saat tahsis edilmektedir;

4 ° C'lik sıcaklık için 61 saat nakliye süresi

5 ° C'lik sıcaklık için 58 saat nakliye süresi

6 ° C'lik sıcaklık için 55 saat nakliye süresi, gibi.

Laboratuvarla uygun şekilde koordine edilerek analiz süresi 12 saatten daha kısa bir süreye indirilirse, CRT daha da uzayabilecektir.

5-) İZİN VERİLEN MAKSİMUM BSS NASIL BELİRLENMİŞTİR?

85'lik maksimum BSS, daha önce yayınlanmış bilimsel çalışmaların (metnin sonunda listelenmiştir) bulgularına dayanarak hesaplanmış bir sınır olup, daha sonra gerçek doping kontrol numuneleri kullanılarak doğrulanmıştır. (Robinson N, 2016)

6-) BSS, BİR DOPİNGLE MÜCADELE KURUMU'NUN ABP KAN NUMUNESİ TOPLAMA PLANLAMASINDA NE GİBİ DEĞİŞİMLERE YOL AÇMAKTADIR?

Kan alım işinin zamanlaması genellikle değişmeden kalır ve numuneler hala mümkün olan en kısa sürede belirlenen kriterlere göre laboratuvara gönderilmelidir. Özellikle, numunenin yeterince soğutulduğu ve 36 saat içinde laboratuvara ulaştırıldığı rutin durumlarda geçerli olacaktır.

BSS, Kan Alımı-Analiz Toplam Süresi'nin (CAT) 48 saatten 72 saate kadar uzatılmasına izin vermekte; bu sayede özellikle hafta sonları laboratuvarların kapalı olduğu veya çalışma saatlerini kısıtladığı zamanlarda, uzak bölgelerde test yapma olanağını arttırmaktadır. Doping Mücadele Kurumları veya Numune Alım Kurumları (SCA), laboratuvarla iletişim kurmak suretiyle, numune kabul-analiz süresinin (RAT), planlanan testin genel CAT'iyile uyumlu olmasını sağlayabilirler.

7-) UZUN BİR NAKLİYE SÜRESİ OLAN TEST PLANLAMAK İÇİN BSS'NİN NASIL KULLANILACAĞI BİR ÖRNEKLE AÇIKLANABİLİR Mİ?

4. sorunun cevabında verilen T ve CRT değerleri, soğutma kutusunun ısı değeri bilindiğinde, izin verilen azami taşıma zamanı konusunda rehberlik etmektedir. Nakliye süresi veya sıcaklığın artması durumunda, test dikkatli bir yaklaşımla planlanmalıdır.

Örnek olarak, bir ADO'nun en yakın laboratuvara ulaşım için tahmini taşıma süresinin 50 saat olduğu uzak bir alanda bir sporcu test etmek istediğini varsayalım. Ortalama olarak 5 ° C'lik bir sıcaklığı koruyabilen bir soğutma kutusu kullanılmış olsun. Yukarıdaki tabloya dayanarak ortalama sıcaklık 5 ° C'de tutulan bir numunenin toplanması ve alınması (CRT) arasındaki süre 58 saati aşmamalıdır. Böylece, görevin planlanan süresi, izin verilen maksimum CRT'den 8 saat daha azdır. Ortalama sıcaklıkta artma veya ulaşımında herhangi bir gecikme olması durumunda, muhtemelen 8 saate kadar esneklik sağlayacaktır.

8-) NUMUNE TOPLAMA KURUMLARI (SCA) İLE DOPİNG KONTROL GÖREVLİLERİ (DCO) VEYA KAN ALIM GÖREVLİLERİ'NİN (BCO), BSS UYGULAMASINI TAKİBEN FARKLI OLARAK NE YAPMALARI GEREKMEKTEDİR?

1. DCO veya BCO, testin beklenen süresine uygun bir nakliyeve soğutma sistemi kullanmalı; numunenin donmaması sağlanmalıdır.
2. DCO veya BCO, sıcaklık veri kaydedicisini Greenwich Ortalama Saati cinsinden zamanı ölçmek için kuracak ve sıcaklığı dakikada bir kaydedecektir.
3. DCO veya BCO, sıcaklık veri kayıt cihazını başlatacak ve saklama cihazına yerleştirecektir. BSS'den önceki standart uygulamada, numunenin saklama cihazına yerleştirilmesinden sonra sıcaklığın kaydedilmesine başlamakta idi; BSS'den sonra numunenin alınmasından önce sıcaklığın kaydedilmesine başlanması önemlidir.
4. Sıcaklık veri kayıt numarasının (cihazda yazıldığı gibi) ve test yerinin saat diliminin GMT olarak belirtilmesi gereklidir. Bu bilgiler Saklama Zinciri (Chain of Custody) formuna kayıt edilmeli; ya da DCO veya BCO'nun ADAMS'a erişimi varsa doğrudan ADAMS'a yazılmalıdır.

9-) SICAKLIK VERİ KAYIT CİHAZI NUMARASI VE ZAMAN DİLİMİ BİLGİLERİ ADAMS'A NASIL GİRİLMEKTEDİR?

Kullanıcılar için daha fazla kolaylık sağlamak için, Doping Kontrol, Hızlı Doping Kontrol ve Saklama Zinciri Formları'nda bu bilgiler için iki alan yer almaktadır.

Aynı veri kaydediciyle birlikte birden çok numunenin gönderildiği durumlarda, Hızlı DCF'nin aynı veri kaydedici numarasını ve saat dilimi bilgilerini birden çok örneğe uygulama fonksiyonu bulunmaktadır. Alternatif olarak, Saklama Zinciri Formu aynı zamanda tek bir veri kaydedici numarasını ve saat dilimini birden çok örneği ilişkilendirmek için de kullanılabilir.

10-) GMT (GREENWICH ORTALAMA SAATİ) SAAT STANDARTINI KULLANMAK NEDEN ÖNEMLİDİR?

Numune alım bölgesinden farklı bir zaman diliminde analiz edilen numuneler için CAT, ancak bir zaman standardını kullanarak doğru bir şekilde hesaplanabilir. Bunu başarmak için;

- 1) veri kaydedicinin GMT olarak zamanı kaydetmesi;
- 2) DCO veya BCO (veya SCA veya TA) numune alım yerinin saat dilimini GMT olarak ADAMS'da bildirmesi;
- 3) Laboratuvarın yerel saati GMT ile ilişkili olarak belirtmesi gerekmektedir. Bu üç bilgi ile ADAMS, numune alım yeri ile laboratuvar arasındaki zaman dilimi farklarından bağımsız olarak CAT'i hesaplayabilecektir.

11-) BSS'NİN UYGULANMASINI TAKİBEN LABORATUVARLAR NELERİ FARKLI ŞEKİLDE YAPMAK ZORUNDA KALACAKLARDIR?

1. Laboratuvarın numuneyi kabul etmesinden hemen sonra analize geçemediği durumlarda, kabulden analiz işlemlerinin başlamasına kadar, numunenin soğuk ortamda (yaklaşık 4 ° C) tutulmasından sorumludur.
2. Sıcaklık veri kayıt cihazı, numune homojen hale gelene kadar numuneye eşlik etmelidir.
3. Sıcaklık veri kayıt cihazı, numune homojenizasyonundan hemen önce durdurulmalıdır.
4. Laboratuvar, sıcaklık veri kayıt cihazını bir bilgisayarın USB girişine takarak kaydedilen ham sıcaklık profilini, veri kaydedici numarasını ve numune kabul tarihini ADAMS'ye yüklemeli; dosyayı yeniden adlandırmalıdır (TD2017BAR'da belirtildiği gibi).
5. Laboratuvar, numunenin test sonuçları öncesinde sıcaklık profilini bildirmelidir.

6. Laboratuvar, yaz saati uygulaması nedeniyle, ADAMS'ta yerel saatini yılda iki kez GMT'ye göre güncellemekle yükümlüdür.

12-) LABORATUVAR, BİR NUMUNENİN ANALİZİ İÇİN KALAN ZAMANI DEĞERLENDİREBİLİR Mİ?

Hayır; laboratuvar, gerekli bilgiler DCO veya BCO tarafından iletilmişse analize başlamak için kalan süreye dikkat etmek zorundadır. Bilgiler iletilmemiş ise, laboratuvar numuneyi olabildiğince çabuk analiz etmeli ya da en fazla 12 saate kadar ertelemelidir. Örneğin, ideal koşullarda taşınan 30 saatlik CRT'ye sahip bir numune, 40 saat sonrasına kadar hala analiz edilebilir. Bununla birlikte, laboratuvar genellikle nakliye süresini ve koşullarını bilmediğinden dolayınunumuneyi mümkün olan en kısa sürede analiz etmelidir. Her koşulda, çeşitli nedenlerden dolayı numunelerin analizi ve değerlendirilmesi gerekmektedir.

13-) BSS'İNİN HESAPLANAMADIĞI DURUMLARDA NUMUNEYE NE OLMAKTADIR?

BSS hesaplanamadığında da, kan numunesi geçerliliğini korumaktadır. Ancak bu numunelerin geçerliliği, Uzmanlar Grubu ile bağlantıda olan, Sporcu Pasaport Yönetimi Birimi'nin (APMU) gözetim ve denetimine tabidir.

14-)İLGİLİ NUMUNE İÇİN ÖLÇÜLEN SICAKLIK VERİLERİ VE HESAPLANAN BSS ADAMS'DA YER ALMAKTA MIDIR?

Evet. BSS isteğe bağlı olarak, sporcunun pasaport sayfasının sonuçlar tablosunda bir sütunda yer alacaktır. Hesaplanamayan durumlarda BSS "N/ A" olarak görüntülenecektir. Sıcaklık profili, alım zamanı, kabul zamanı ve analiz zamanı ile birlikte grafik biçimde mevcut olacaktır. Bu durum, sıcaklık verileri uzmanlar tarafından ve ABP Dokümantasyon Paketi için istendiğinde, kolaylık ve çabukluk sağlayacaktır.

15-) HANGİ SICAKLIK VERİ KAYIT CİHAZLARI BSS İLE UYUMLUDUR?

Kullanılan sıcaklık veri kayıt cihazının aşağıdaki kriterlere uyması gerekmektedir;

- Sıcaklığı dakikada en az bir kez ° C cinsinden kaydetmeli;
- Zamanı GMT olarak kaydetmeli;
- Zamana göre sıcaklık profilini, her ölçüm için bir satır ile metin formatında kaydetmeli (YYYY-MM-DD HH: MM T)

- en az altı karakterden oluşan tek kullanımlık bir numarasının olması;
- USB bağlantı birimine sahip olması.

Hem bir defalık, hem de tekrar kullanılabilir veri kayıt cihazları, yukarıdaki kriterlere uymak koşuluyla kullanılabilir. Yeni veri kaydedicilerin satın alınması durumunda, satıcıya, veri kaydedicinin türünün yukarıdaki tüm kriterleri yerine getirdiğini ve daha özel olarak verileri metin biçiminde rapor etme yeteneğini doğrulataları önerilmektedir.

16-) BSS NASIL ONAYLANMIŞTIR?

BSS, ilk önce, kan örneği kararlılığını (stabilitesini) bilimsel olarak inceleyen ve daha önce yayınlanmış çalışmaların bulgularına dayanarak oluşturulmuştu. (aşağıdaki literatürlere bakınız). Daha sonra, geçerli ölçütlere (CRT <36h, CAT <48 saat) göre analiz edilen; daha sonra tekrar saklanarak ve analiz edilecek olan gerçek doping kontrol numunelerini kullanarak yapılan bilimsel bir çalışma ile de doğrulanmıştır. Bu çalışma, eğer numuneler uygun düşük bir sıcaklıkta tutulursa, ABP'nin hematolojik modülünde kullanılan belirteçlerin bütünlüğü bozulmadan CAT'inuzatılabildiğini göstermiştir.

17-) BU YENİ SİSTEM KULLANILARAK, BSS'DEN ÖNCE ALINAN VE HALA SAKLANAN ESKİ NUMUNELER YENİDEN İNCELENEBİLİR Mİ?

Hayır. BSS yalnızca uygulamaya girdiği tarihten sonra alınan numuneler için geçerlidir. (Nadiren de olsa, eskiye ait geçersiz bir numune, bir laboratuvar ve hematoloji uzmanlarının tamamının gerekli görmesi ile yeniden incelenebilir).

18-) DCO VEYA BCO, NUMUNE ALIMINDAN ÖNCE VERİ KAYIT CİHAZINI BAŞLATMAYI UNUTURSA NE OLACAKTIR?

Veri kayıt cihazının başlatıldığı zaman, DCO veya BCO tarafından rapor edilen numune alım süresinden sonra ise, bu örnek için BSS hesaplanamaz. Numune geçerli olacak ve daha sonra APMU tarafından değerlendirilecektir.

19-) BİRDEN FAZLA NUMUNE İÇİN TEK BİR VERİ KAYIT CİHAZI KULLANILABİLİR Mİ?

Evet. Birden fazla numune içeren bir soğutma kutusu içine yerleştirilen tek bir veri kaydedicisi, ilk numunenin alınmasından önce veri kayıt cihazının çalışmaya başlatıldığı sürece iyi bir uygulamadır. Laboratuvar, ham sıcaklık profilini soğutma kutusundaki numune sayısından bağımsız olarak yalnızca bir kez yüklemek zorunda kalacaktır. ADAMS, BSS'yi hesaplamak için veri kaydediciyi örneklerle eşleştirmeye özen gösterecektir.

20-) VERİ KAYIT CİHAZLARI AYNI KİŞİ İÇİN TEKRAR KULLANILABİLİR Mİ?

Evet. TD2017BAR nolu Teknik Belge'de de yer aldığı üzere, veri kayıt cihazı numarası ve numunenin alınma tarihleri birbirlerine bağlı ise bu durum mümkün olmaktadır.

21-) DAHA ÖNCEDEN YAYINLANMIŞ OLAN BİLİMSEL ÇALIŞMALAR KAN NUMUNESİ NAKİL SÜRESİNİN UZATILABİLMESİNİ DESTEKLEMekte MİDİR?

Aşağıda kronolojik sıra ile yer alan bilimsel makaleler, BSS'nin gelişmesine zemin hazırlamıştır.

- Brittin GM, Brecher G, Johnson CA, Elashoff RM. Stability of blood in commonly used anticoagulants. Use of refrigerated blood for quality control of the Coulter Counter Model S. *Am J Clin Pathol.* 1969;52(6):690-4.
- Wood BL, Andrews J, Miller S, Sabath DE. Refrigerated storage improves the stability of the complete blood cell count and automated differential. *Am J Clin Pathol.* 1999;112(5):687-95.
- Bourner G, Dhaliwal J, Sumner J. Performance evaluation of the latest fully automated hematology analyzers in a large, commercial laboratory setting: a 4-way, side-by-side study. *Lab Hematol.* 2005;11(4):285-97.
- Lippi G, Salvagno GL, Solero GP, Franchini M, Guidi GC. Stability of blood cell counts, hematologic parameters and reticulocyte indexes on the Advia A120 hematology analyzer. *J Lab Clin Med.* 2005;146(6):333-40.
- Voss SC, Flenker U, Majer B, Schänzer W. Stability tests for hematological parameters in antidoping analyses. *Lab Hematol.* 2008;14(3):24-9.
- Hill VL, Simpson VZ, Higgins JM, Hu Z, Stevens RA, Metcalf JA, Baseler M. Evaluation of the performance of the Sysmex XT-2000i Hematology Analyzer With Whole Bloods Stored at Room Temperature. *Lab Med.* 2009;40(12):709-718.
- Robinson N, Sottas PE, Pottgiesser T, Schumacher YO, Saugy M. Stability and robustness of blood variables in an antidoping context. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(2):146-53.
- Oddeze C, Lombard E, Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clin Biochem.* 2012;45(6):464-9.
- Briggs C, Longair I, Kumar P, Singh D, Machin SJ. Performance evaluation of the Sysmex haematology XN modular system. *J Clin Pathol.* 2012;65(11):1024-30.
- Ashenden M, Clarke A, Sharpe K, d'Onofrio G, Plowman J, Gore CJ. Stability of athlete passport parameters during extended storage. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(2):183-92.
- Zini G, International Council for Standardization in Haematology (ICSH). Stability of complete blood count parameters with storage: toward defined specifications for different diagnostic applications. *Int J Lab Hematol.* 2014 Apr;36(2):111-3.
- Ashenden M, Sharpe K, Plowman J, Allbon G, Lobigs L, Baron A, Gore CJ. Stability of athlete blood passport parameters during air freight. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(5):505-13.
- D'Alessandro A, Kriebardis AG, Rinalducci S, Antonelou MH, Hansen KC, Papassideri IS, Zolla L. An update on red blood cell storage lesions, as gleaned through biochemistry and omic technologies. *Transfusion.* 2015 Jan;55(1):205-19.
- Joshi A, McVicker W, Segalla R, Favaloro E, Luu V, Vanniasinkam T. Determining the stability of complete blood count parameters in stored blood samples using the SYSMEX XE-5000 automated haematology analyser. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(5):705-14.

- Sudmann-Day ÅA, Piehler A, Klingenberg O, Urdal P. Six-day stability of erythrocyte and reticulocyte parameters in-vitro: a comparison of blood samples from healthy, iron-deficient, and thalassemic individuals. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(3):247-53.
- Robinson N, Giraud S, Schumacher YO, Saugy M. Influence of transport and time on blood variables commonly measured for the athlete biological passport. *Drug Test Analysis.* 2016;8(2):199-207.