



# HbA1c Ölçümünde Architect C 8000 ile MQ-2000PT Sonuçlarının Karşılaştırılması

Comparing the HbA1c Assay Results of Architect C 8000 and MQ-2000PT

Buket Kın Tekçe<sup>1</sup>, Hikmet Tekçe<sup>2</sup>, Gülali Aktaş<sup>3</sup>, Mehmet Tosun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Bolu, Türkiye

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

## ÖZET

**Amaç:** Tıbbi laboratuvarlarda cihaz değişimi ve ölçüm yöntemindeki değişiklikler sıklıkla karşı karşıya kalınan durumlardır. Söz konusu değişikliklerin hasta sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmalı ve olası değişiklikler hakkında klinisyenler bilgilendirilmelidir. Hemogloblin A1c (HbA1c), diyabetik hastaların tedavi ve izlenmesinde en sık kullanılan analizlerden biridir. Biz bu çalışmamızda HbA1c için iki farklı ölçüm yönteminin hasta örnekleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Bu çalışma için hastanemiz laboratuvarına HbA1c analizi için başvurmuş olan 57 hastanın K3-EDTA'lı tüpe alınan kanları kullanılmıştır. HbA1c; immünotürbidimetrik (Architect C 8000, Abbot Laboratories Inc, Middletown, USA) ve iyon değiştirme kromatografisi yöntemleri (MQ-2000PT, Shanghai Hui Zhong Medical Technology Co. Ltd, Shangai, China) kullanılarak ölçülmüştür. Her iki sistemde de hastaların örnekleri çift çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar, MedCalc istatistik programı kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** İmmünotürbidimetrik yöntem sonuçlarının ortalaması %6,6 (en düşük: %4,1; en yüksek: %11,4), iyon değiştirme kromatografisi yöntemi sonuçlarının ortalaması %6,9 (en düşük: %4,9, en yüksek: %11,8) bulunmuştur. Lineer regresyon analizinde  $r < 0,975$  ( $r = 0,9533$ ) bulunmuştur. Passing-bablok regresyon analizinde  $y = 0,4 + 1,0x$  (kesişim CI:  $-0,22-0,68$ , eğim CI:  $0,97-1,09$ ) denklemi elde edilmiştir. Yöntemler arasında sabit ya da orantısal sistematik hata gözlenmemiştir. Bland-Atman grafiklerinde iki yöntem arasında HbA1c ortalamaları arasında 0,37 fark olduğu gözlemlenmiştir (Bias %5,7).

**Sonuç:** HbA1c harmonizasyonu için tüm dünyada çalışmalar halen sürmektedir. Ancak günümüzde yöntemler ve cihazlar arasında farklılıklar söz konusudur. NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program); metotlar arasındaki farkın HbA1c $\pm 0,70$  aralığında olması gerektiğini öngörmektedir. Bu çalışmada iyon değiştirme kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçları immünotürbidimetrik yöntemle göre 0,37 daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılık NGSP tarafından öngörülen sınırların içindedir. Ancak yine de klinisyenlerin bu farklılık konusunda bilgilendirilmesinin diyabetik hastaların hem takibi hem de tedavisi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz. (JAREM 2015; 5: 52-5)

**Anahtar Sözcükler:** HbA1c, standardizasyon, metod karşılaştırma

## ABSTRACT

**Objective:** Changes in a device and the modification of measurement methods are frequent issues in medical laboratories. The effects of such modifications on assay results should be investigated. HbA1c is a widely used analyte in treatment and in the follow-up of diabetic patients. We aimed to evaluate the effects of two different assay methods on the detection of the percentage of HbA1c.

**Methods:** We used blood samples with K3-EDTA of 57 diabetic patients who were admitted to our laboratories for the HbA1c assay. HbA1c assays were performed using immunoturbidimetric (Architect C 8000; Abbot Laboratories Inc., Middletown, USA) and ion exchange chromatography (MQ-2000PT; Shanghai Hui Zhong Medical Technology Co. Ltd., Shangai, China) methods. HbA1c assays were repeated two times in both devices. Results were analyzed using MedCalc software.

**Results:** Mean HbA1c level in immunoturbidimetric and ion exchange chromatography assays were 6.6 (min:4.1 and max:11.4) and 6.9 (min:4.9 and max:11.8), respectively. In the linear regression analysis, we detected an  $r$  value of 0.9533 ( $r < 0.975$ ). In Passing-Bablok analysis, we found the following equation,  $y = 0.4 + 1.0x$  (intercept CI:  $-0.22-0.68$ ; slope CI:  $0.97-1.09$ ). We did not observe any constant or proportional systematic errors between the assay methods. We found a 0.37 difference between the two methods in the Bland-Altman graphs of mean HbA1c measurements (Bias 5.7%).

**Conclusion:** Researches on the harmonization of HbA1c are still increasing worldwide. However, at present, there are variations in methods and devices. NGSP suggests that the difference between methods should not exceed HbA1c $\pm 0.70$ . We found that mean HbA1c results were higher by 0.37 times in ion exchange chromatography assay compared with those in immunoturbidimetric assay. This difference is within the range suggested by NGSP. (JAREM 2015; 5: 52-5)

**Keywords:** HbA1c, standardization, method comparison

## GİRİŞ

Hemogloblin; kırmızı kan hücrelerinde bulunan ve oksijenin taşınmasından sorumlu proteindir. Hemogloblinin sentezinden sonra posttranslasyonel modifikasyonlara uğraması ile modifiye hemoglobinler oluşur ve bunların içinde en sık hemogloblin A1c

(HbA1c) karışımına çıkar (1). HbA1c düzeyinin; ölçümünden önceki 6-8 haftalık ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı ve diyabetin geç komplikasyonları ile korele olduğu uzun zamandır bilinmektedir (2). 1988 yılında ADA (American Diabetes Association) HbA1c'nin diyabetin takibinde kullanımını önermiştir (3). HbA1c

Bu çalışma 25. Ulusal Biyokimya Kongresi'nde sunulmuştur, 3-6 Eylül 2013, İzmir, Türkiye.  
This study was presented at the 25<sup>th</sup> National Biochemistry Congress, 3-6 September 2013, İzmir, Turkey.



**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Buket Kın Tekçe,  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,  
Bolu, Türkiye  
Tel: +90 374 253 46 56/3065 E-posta: btekece@yahoo.com

**Geliş Tarihi / Received Date:** 24.02.2015 **Kabul Tarihi / Accepted Date:** 09.03.2015

© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine

www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

DOI: 10.5152/jarem.2015.684

için öngörülen tedavi hedefleri ilk defa 1994 yılında yine ADA tarafından belirlenmiştir (4). Günümüzde HbA1c diyabetin takibinde olan önemini korurken bir yandan da diyabetin tanı kriteri olarak da kullanılmaya başlanmıştır (5).

Hemoglobin A1c biyolojik varyasyonunun düşük olması, test öncesinde özel bir hazırlık gerektirmemesi, akut stres durumundan etkilenmemesi, preanalitik stabilitesinin yüksek oluşundan dolayı diyabetin tanısı ve tedavisinin izlemi için kullanışlı bir parametredir (6). HbA1c analizi için dünya çapında kullanılan 70'ten fazla yöntemin söz konusu olduğu bildirilmektedir (7). Bu yöntemlerin her biri glikozillenmiş hemoglobinin farklı fraksiyonlarını farklı yollarla ölçtüğünden elde edilen sonuçlar birbirinden farklı olabilmektedir (8). 1993 yılında AACC (American Association for Clinical Chemistry) tarafından HbA1c ölçüm yöntemleri arasında standardizasyonu sağlamak amacıyla NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) oluşturulmuştur (9). 1995'te IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) HbA1c için standardizasyon çalışmalarını başlatmıştır. 2001 yılına gelindiğinde IFCC tarafından HbA1c için oluşturulan referans metod onaylanmış ve kullanılmaya başlanmıştır (10). Gerek IFCC gerekse NGSP'nin çalışmaları ile metotlar arasındaki farklılıklar bu şekilde giderilmeye çalışılmış olsa da günümüze kadar dünya çapında kullanılan tüm yöntemleri kapsayan bir standardizasyon henüz sağlanamamıştır (8).

Tıbbi laboratuvarlarda cihaz değişimi ve ölçüm yöntemindeki değişiklikler sıklıkla karşı karşıya kalınan durumlardır. Yapılan çalışmalar farklı yöntemlerle saptanan HbA1c düzeyleri arasında önemli ölçüde bias olduğunu göstermiştir (11). Söz konusu değişikliklerin hasta sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmalı ve olası değişiklikler hakkında klinisyenler bilgilendirilmelidir. Biz bu çalışmamızda HbA1c için iki farklı ölçüm yönteminin hasta örnekleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## YÖNTEMLER

### Kan Örneklerinin Alınması

Bu çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi laboratuvarına HbA1c analizi için başvurmuş olan 57 hastanın örnekleri kullanılmıştır. Hastaların venöz kan örnekleri antikoagülan olarak K3-EDTA içeren tüplere alınmıştır. Tüm örnekler çalışılincaya kadar oda ısısında bekletilmiş ve en geç 4 saat içinde analiz tamamlanmıştır.

### Hemoglobin A1c Ölçüm Yöntemleri

Hemoglobin A1c her iki yöntemle de üreticinin talimatları doğrultusunda ölçüldü. Her iki sistemde de hastaların örnekleri çift çalışıldı.

**1. İmmüntürbidimetrik yöntem:** Bu yöntemle HbA1c ölçümü otoanalizör (Architect C 8000, Abbot Laboratories Inc, Middletown, USA) aracılığı ile gerçekleştirildi. Ölçüm öncesinde örnekler denatüre edici (MULTIGENT Hemoglobin Denaturant) ile ön işleme tabi tutuldu. Bu şekilde osmotik basınca maruz bırakılan eritrositlerin parçalanması sağlandı. Daha sonra elde edilen hemolizattan otoanalizör aracılığı ile HbA1c ve total hemoglobin olmak üzere iki ölçüm yapıldı. Hemoglobin Zander ve ark.nın (12) tanımlanmış olduğu yöntem ile ölçüldü. HbA1c mikropartikül aglutinasyon inhibisyon metodu ile immüntürbidimetrik olarak ölçüldü. Kullanılan kalibratör değerleri NGSP ve IFCC tarafından izlenebilir idi. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki formül ile HbA1c

sonucuna dönüştürüldü. Bu formül yardımıyla HbA1c sonuçlarının NGSP sertifikasyonlu yöntem ile korele hale getirildiği bildirilmektedir.

$$\left[ \frac{\text{HbA1c (g/dL)} \times 100}{\text{THb (g/dL)}} - 3 + [0,2 \times \text{THb (g/dL)}] \right] = \% \text{HbA1c}$$

**2. İyon değişim kromatografisi yöntemi:** Bu yöntemle HbA1c ölçümü Otomatik HbA1c analiz cihazında (MQ-2000PT, Shanghai Hui Zhong Medical Technology Co. Ltd, Shanghai, China) gerçekleştirilmiştir. Bu cihaz HPLC prensibi ile iyon değişim kromatografisi yöntemini kullanarak ölçüm yapmaktadır. Hasta, örneğindeki HbA1c kolon materyali ile iyonik etkileşime girmekte ve diğer hemoglobin fraksiyonlarından ayrılmaktadır. Bu esnada meydana gelen absorpsiyon değişimleri 415 nm'de ölçülmektedir. Ölçülen HbA1c yüzde olarak ifade edilmektedir. Bu yöntem IFCC tarafından kullanılan referans yöntem ile izlenebilir idi.

### İstatistiksel Analiz

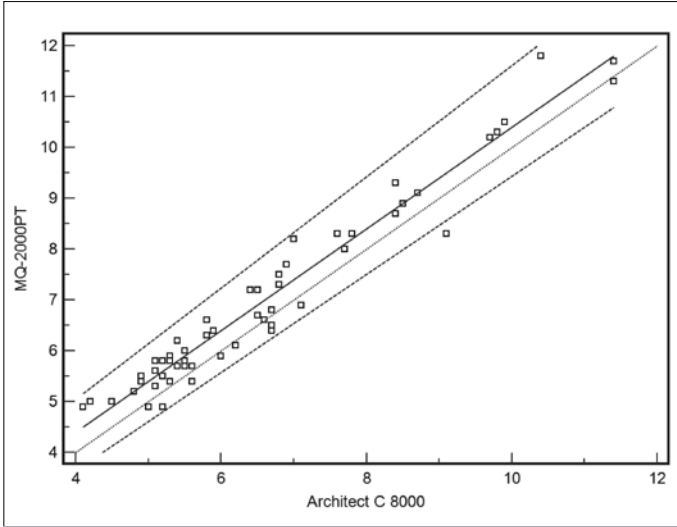
İstatistiksel analizler MedCalc istatistik programının demo sürümü kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Ortalamalar arasındaki farklılıklar Student t-testi ile değerlendirildi. P<0,05 değeri anlamlı kabul edildi. Her iki cihazdan elde edilen sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için regresyon analizi yapıldı. İyon değişim kromatografisi ile elde edilen sonuçlar bağımlı değişken olarak tanımlandı. Lineer regresyon analizi sonucunda bulunan r değeri <0,975 bulunduğu için Passing-bablok regresyon analizi yapıldı. Metod karşılaştırma amacıyla Bland-Altman plots uygulandı.

## BULGULAR

İmmüntürbidimetrik ve iyon değişim kromatografisi yöntemleri ile çift çalışılan örneklerin her bir yöntem için ortalaması alındı. Bu sonuçlar istatistiksel analizde kullanıldı. Elde edilen sonuçlar normal dağılıma uymaktaydı. İmmüntürbidimetrik yöntem ile elde edilen sonuçların ortalaması %6,6 (en düşük %4,1 ve en yüksek %11,4); iyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen sonuçları ortalaması %6,9 (en düşük %4,9 ve en yüksek %11,8) olarak bulundu. Her iki cihaza ait ortalamalar arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,27). Lineer regresyon analizinde r=0,9533 bulundu. Passing-bablok regresyon analizinde y=0,4+1,0 x (kesişim güven aralığı: -0,22 - 0,68, eğim güven aralığı: 0,97-1,09) denklemi elde edildi (Şekil 1). Yöntemler arasında sabit ya da oransal sistematik hata gözlenmedi. Yöntemler arasında lineeriteden sapma gözlenmedi (p>0,1). Bland-Altman grafiklerinde iki yöntem karşılaştırıldığında iyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçlarının immüntürbidimetrik yöntem ile elde edilene göre ortalama 0,37 daha yüksek olduğu ve bunun %5,7 biasa karşılık geldiği tespit edildi (Şekil 2).

## TARTIŞMA

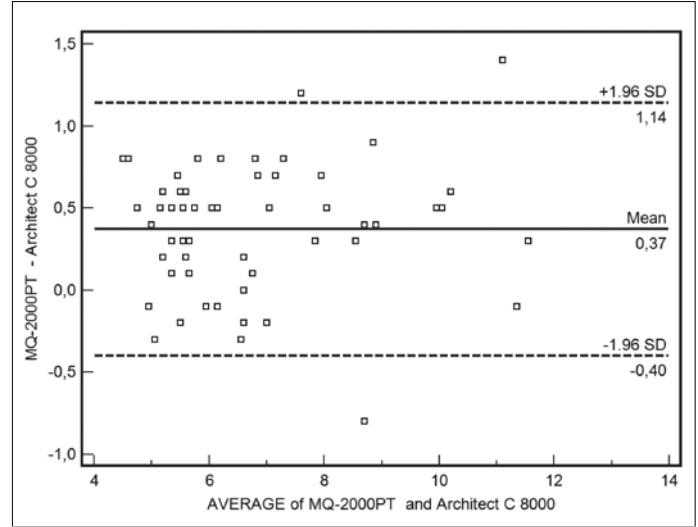
İki farklı ölçüm yönteminin HbA1c için hasta örnekleri üzerindeki etkisinin değerlendirdiği bu çalışmada her iki yöntem ile elde edilen sonuçların ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra yöntemler arasında lineer bir ilişki olduğu, sabit veya oransal bir hata olmadığı tespit edilmiştir. Tüm bunlara rağmen iyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen sonuçların ortalama 0,37 daha yüksek olduğu ve bunun %5,7 biasa karşılık geldiği ortaya konulmuştur.



**Şekil 1.** Passing-bablok regresyon grafiği. Passing-bablok regresyon analizinde  $y=0,4+1,0x$  (kesişim güven aralığı:  $-0,22 - 0,68$ , eğim güven aralığı:  $0,97 - 1,09$ ) denklemi elde edildi.

Hemoglobin A1c; diyabetin tanı ve tedavisindeki kullanımının yanı sıra günümüzde diyabet taramalarında da kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle yüksek doğruluk ve güvenilirlikle ölçülmelidir (13). Buna ek olarak aynı laboratuvar için verilecek sonuçların kendi içinde standardizasyonunun sağlanması da özellikle önemlidir. Bizim bu çalışmamızda yapmış olduğumuz metod karşılaştırması, yöntem değişiminin hasta sonuçları üzerindeki etkisini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada iyon değiştirme kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçları immüno-türbidimetrik yöntemle göre 0,37 (%5,7) daha yüksek bulundu. NGSP; metotlar arasındaki farkın HbA1c±0,70 aralığında olması gerektiğini öngörmektedir (8). Bizim bulduğumuz bu farklılık NGSP tarafından öngörülen sınırların içinde kalmaktadır.

Hekimler diyabet hastalarından düzenli aralıklarla HbA1c analizi istemekte ve sonuçlarını güncel kılavuzların rehberliğinde, sabit eşik değerler üzerinden değerlendirmektedir (8). Ardışık sonuçlar arasındaki olası farklılıklar diyabetik regülasyonun etkileri olarak yorumlanmaktadır. Yaygın görüşe göre hastanın sonuçları arasındaki 0,5 HbA1c değişimi klinik olarak anlamlı bir değişim olarak yorumlanmaktadır (14). Oysa iki ölçüm arasındaki sonuçların farklılığına neden olabilecek biyolojik varyasyon ve analitik varyasyondan kaynaklanabilecek bazı faktörler söz konusudur. Birbirine karşılaştırılan iki ardışık ölçüm, farklı iki yöntem ile ölçülmüş ise sonuçlar arasında görülen farkın nedenlerinden birinin de yöntemler arası fark olduğu kuşkusuzdur (15). Bizim hasta grubumuzda elde ettiğimiz iki ölçüm yöntemi arasındaki 0,37 HbA1c farkı esasen klinik olarak anlamlı sayılan 0,5 HbA1c değişimi düzeyinin altında kalmaktadır. Ancak bu farklılığın üzerine biyolojik ve analitik varyasyondan kaynaklanabilecek etkiler eklendiğinde ardışık sonuçlar arası değişimin 0,5 HbA1c sınırını aşabileceği unutulmamalıdır. HbA1c için biyolojik varyasyonun etkisinin < %2 olduğu gösterilmiştir (14). Bu nedenle hasta sonuçları üzerindeki etkisi azdır. Analitik varyasyonun etkisi de yöntemden yöntemle değişkenlik göstermekle birlikte karşılaştırma yaptığımız iki ölçüm yönteminin de değişkenlik katsayılarının %2'nin altında olduğu belirtilmektedir. Bu koşullar altında ardışık sonuçlarda biyolojik ve analitik varyasyon tek başına sonuçların değerlendirilmesini



**Şekil 2.** Bland-Altman grafiği. İyon değişim kromatografisi yöntemi ile elde edilen HbA1c sonuçlarının immüno-türbidimetrik yöntemle elde edilene göre ortalama 0,37 daha yüksek olduğu saptandı.

olumsuz yönde etkileyecek bir faktör olarak gözükmemektedir. Ancak bunların üzerine yöntem farklılıklarının etkisi de eklendiğinde klinik karar düzeyini olumsuz yönde etkileyebileceğine dikkat çekmek gerekir. Bu nedenle yöntem değişiminden sonraki sonuçlar değerlendirilirken tüm bu faktörlerin hasta sonuçları üzerindeki toplam etkisi göz önünde bulundurulmalı ve sonuçlar buna göre yorumlanmalıdır.

Hemoglobin A1c ölçümü için kullanılan yöntemler temel iki prensibi kullanmaktadır (16). İlk yol HbA1c'yi diğer hemoglobin fraksiyonlarından ayıran kromatografi veya elektroforez gibi yöntemlerdir. Diğer yaklaşım ise HbA1c'yi hedef alan antijenlerin kullanıldığı immüno-kimyasal yöntemlerdir. Bu yöntemler ile elde edilen sonuçlar birbiriyle korele değildir, yöntemler ve cihazlar arasında bazı farklılıklar söz konusudur. Bu farklılıkların hasta sonuçları üzerindeki muhtemel olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla tüm dünyada HbA1c harmonizasyonu için çalışmalar halen sürmektedir. Ancak tüm yöntem ve cihazları kapsayan bir standardizasyon söz konusu değildir (17). Bizim karşılaştırdığımız her iki yöntem de NGSP ve IFCC tarafından izlenebilir kalibratörler kullanılmaktadır. Elde edilen sonuçlar her ne kadar birbiri ile uyumlu bulursa da yine de iki cihaz arasında göz önünde bulundurulması gerekli bir fark söz konusudur. Bu fark bize laboratuvarlarda cihaz değişimi söz konusu olduğunda -yöntemler standardize yöntemle izlenebilir olsa da- sonuçlar üzerindeki etkisinin mutlaka değerlendirmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu çalışmada yöntem karşılaştırma çalışmalarının istatistiksel analizinde altın standart kabul edilen Bland-Altman analizi ile yapılmış olması çalışmanın güçlü yönüdür. Bu istatistiksel analiz yöntemi göre iki yöntemle ait ölçüm farklılıkları objektif olarak ortaya koyulmakta ve farklılıkların kabul edilebilirlik düzeyinin yorumu klinisyenin görüşüne bırakılmaktadır.

Bu çalışmanın zayıf yönleri tek merkezli olarak tasarlanması ve ancak sınırlı bir hasta popülasyonu için değerlendirme yapılmış olmasıdır. Bunun yanı sıra kullanılan yöntemler için tekrarlayıcılık çalışması yapılmamasıdır.

## SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları göstermektedir ki; iyon değiştirme kromatografisi yöntemini kullanan MQ-2000PT cihazı ile elde edilen HbA1c sonuçları, immüntürbidimetrik yöntemi kullanan ARCHİTECT C 8000'e göre ortalama 0,37 daha yüksek ölçülmektedir. Bu farklılık NGSP tarafından öngörülen sınırların içindedir. Ancak yine de klinisyenlerin bu farklılık konusunda bilgilendirilmesinin diyabetik hastaların hem takibi hem de tedavisi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma klinik araştırmalar hakkındaki yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

**Hasta Onamı:** Çalışma klinik araştırmalar hakkındaki yönetmeliğin kapsamı dışındadır.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Tasarım - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Denetleme - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Kaynaklar - B.K.T.; Malzemeler - B.K.T.; Veri toplanması ve/veya işleme - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Analiz ve/veya yorum - B.K.T., H.T.; Literatür taraması - B.K.T., H.T.; Yazıyı yazan - B.K.T., H.T.; Eleştirel inceleme - B.K.T., H.T., G.A.

**Teşekkür:** Yazarlar, laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederler.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** The study is outside of the regulations about clinical trials.

**Informed Consent:** The study is outside of the regulations about clinical trials.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Design - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Supervision - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Resource - B.K.T.; Materials - B.K.T.; Data Collection and/or Processing - B.K.T., H.T., G.A., M.T.; Analysis and/or Interpretation - B.K.T., H.T.; Literature Review - B.K.T., H.T.; Writer - B.K.T., H.T.; Critical Review- B.K.T., H.T., G.A.

**Acknowledgements:** The authors would like to thank the laboratory staff.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Radin MS. Pitfalls in Hemoglobin A1c Measurement: When Results may be Misleading. J Gen Intern Med 2014; 29: 388-94. [CrossRef]
2. Kaiser P, Reinauer H. Diabetes mellitus: the long way of standardization of HbA(1c) to the level of highest metrological order. Ger Med Sci 2011; 9: Doc28.
3. Sacks DB. Measurement of hemoglobin A(1c): a new twist on the path to harmony. Diabetes Care 2012; 35: 2674-80. [CrossRef]
4. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011; 57: 205-14. [CrossRef]
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33: S62-9. [CrossRef]
6. Day A. HbA1c and diagnosis of diabetes. The test has finally come of age. Ann Clin Biochem 2012; 49: 7-8. [CrossRef]
7. Goodall I, Colman PG, Schneider HG, McLean M, Barker G. Desirable performance standards for HbA(1c) analysis - precision, accuracy and standardisation: consensus statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB), the Australian Diabetes Society (ADS), the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), Endocrine Society of Australia (ESA), and the Australian Diabetes Educators Association (ADEA). Clin Chem Lab Med 2007; 45: 1083-97. [CrossRef]
8. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem 2011; 57: 205-14. [CrossRef]
9. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE; NGSP Steering Committee. The national glycohemoglobin standardization program: A five-year progress report. Clin Chem 2001; 47: 1985-92.
10. Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA(1c) in human blood. Clin Chem Lab Med 2002; 40: 78-89. [CrossRef]
11. Genc S, Omer B, Aycan-Ustyoel E, Ince N, Bal F, Gurdol F. Evaluation of turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) and HPLC methods for glycated haemoglobin determination. J Clin Lab Anal 2012; 26: 481-5. [CrossRef]
12. Zander R, Lang W, Wolf HU. Alkaline haematin D-575, a new tool for the determination of haemoglobin as an alternative to the cyanhaemoglobin method. I. Description of the method. Clin Chim Acta 1984; 136: 83-93 [CrossRef].
13. Juarez DT, Demaris KM, Goo R, Mnatzaganian CL, Wong Smith H. Significance of HbA1c and its measurement in the diagnosis of diabetes mellitus: US experience. Diabetes Metab Syndr Obes 2014; 7: 487-94. [CrossRef]
14. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203. [CrossRef]
15. Holmes EW, Erşahin C, Augustine GJ, Charnogursky GA, Gryzbac M, Murrell JV, et al. Analytic bias among certified methods for the measurement of hemoglobin A1c: a cause for concern? Am J Clin Pathol 2008; 129: 540-7. [CrossRef]
16. Homa K, Majkowska L. Difficulties in interpreting HbA(1c) results. Pol Arch Med Wewn 2010; 120: 148-54.
17. 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. [CrossRef]