

**TC.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KALSİYUM METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE
KULLANILAN PARAMETRELERDE BİREYSELLİK İNDEKSİ VE
REFERANS DEĞİŞİM DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. NAGEHAN ESRA AYDIN**

ŞUBAT – 2019

**TC.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KALSİYUM METABOLİZMASININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN
PARAMETRELERDE BİREYSELLİK İNDEKSİ VE REFERANS
DEĞİŞİM DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. NAGEHAN ESRA AYDIN**

**DANIŞMAN:
Prof. Dr. M. RAMAZAN ŞEKEROĞLU**

ŞUBAT - 2019

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12/09/2018 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

28.01.2019

Arş. Gör. Nagehan Esra AYDIN



TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mehmet AKDOĞAN'a,

Tezimin her aşamasında büyük emeği olan ve bir ağabey gibi desteğini esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem Çokluk'a, Anabilim Dalımız öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. F. Behice CİNEMRE'ye ve tüm laboratuvar çalışanlarımıza,

Uzmanlık eğitimime başladığım Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya bölümündeki eğitim sorumlumuz Sayın Uzm. Dr. Ahmet Rıza URAS'a ve bir süre eğitim sorumluluğu görevini yürüten Sayın Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK'e,

Uzmanlık eğitim süresince birlikte çalışma imkanı bulduğum asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Fatıma Betül TUNCER'e, Dr. Hilal Yalçın ÖZTÜRKERİ'ye, Büşra Efem TOY'a, Alper KÜTÜKÇÜ'ye ve Şerif KAÇTAŞ'a,

Bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan kıymetli annem babam Hacer ve Orhan YÖNAÇ'a, ağabeylerim Muhammed ve Murat YÖNAÇ'a,

Ve elbette hayatım boyunca sahip olduğum ve olacağım en büyük zenginliğim olan oğlum Ali Kerem'e ve bu dönemde büyük heyecanla beklediğimiz kardeşine,

Son olarak beni ben yapan herşeyde imzası olan, sonsuz destekçim, kıymetli eşim, hayat arkadaşım, meslektaşım Abdülkadir AYDIN'a,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Nagehan Esra AYDIN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	vi
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	ix
ÖZET	x
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TIBBİ LABORATUVARLARDA HATA KAYNAKLARI	3
2.2. TIBBİ LABORATUVARLARDA VARYASYON KAYNAKLARI	4
2.2.1. Preanalitik Varyasyon	4
2.2.1.1. Biyolojik Materyal Alınmadan Önceki Faktörler	4
2.2.1.2. Biyolojik Materyal Alımı Sırasındaki Faktörler	8
2.2.1.3. Biyolojik Materyalin Alınması Sonrasında ve Analiz Öncesindeki Faktörler	10
2.2.2. Analitik Varyasyon (CVA)	11
2.2.3. Biyolojik Varyasyon (BV)	12
2.2.3.1. Tanımı	12
2.2.3.2. Biyolojik Varyasyon Türleri	12
2.2.3.3. Biyolojik Varyasyon Komponentleri	13
2.2.3.4. Biyolojik Varyasyonun Hesaplaması	13
2.2.3.5. Biyolojik Varyasyonun Kullanım Alanları	14
2.2.3.6. Yaş, Sağlık Ve Hastalık Durumlarına Göre Biyolojik Varyasyon	14
2.3. REFERANS DEĞİŞİM DEĞERİ (RCV) VE BİREYSELLİK İNDEKSİ (II)	15
2.4. POPÜLASYONA DAYALI REFERANS ARALIK DEĞERİ VE KLİNİK KARAR SINIRLARI	16

2.5. POPÜLASYONA DAYALI REFERANS ARALIK DEĞERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	17
2.6. KALSİYUM METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELERİN BİYOKİMYASI, FİZYOLOJİSİ VE VARYASYONLARI	18
2.6.1. Kalsiyum	18
2.6.2. Fosfor	19
2.6.3. Magnezyum	21
2.6.4. Parathormon	22
2.6.5. Kalsitonin	23
2.6.1. 25(OH) Vitamin D	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. NUMUNE TOPLANMASINDA İZLENEN PROSEDÜR	27
3.1.1. Katılımcı Seçimi	27
3.1.2. Çalışma Süresi, Numune Sayısı ve Numune Toplama Aralığı	28
3.1.3. Gönüllülerin Hazırlanması	29
3.1.4. Numune Alımı, Hazırlanması Ve Saklanması	29
3.2. NUMUNELERİN ANALİZİ	30
3.3. ÇALIŞILAN PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM PRENSİPLERİ	31
3.3.1. Kalsiyum Ölçüm Prensibi	31
3.3.2. Fosfor Ölçüm Prensibi	32
3.3.3. Magnezyum Ölçüm Prensibi	32
3.3.4. Parathormon Ölçüm Prensibi	32
3.3.5. Kalsitonin Ölçüm Prensibi	33
3.3.6. 25(OH) Vitamin D Ölçüm Prensibi	33
3.4. HESAPLAMALAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34
3.4.1. Kullanılan Hesaplamalar	34
3.4.2. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. NUMUNELERİN ANALİZ SONUÇLARI	35

4.2. ÖLÇÜLEN VE HESAPLANAN ANALİTİK VARYASYON (CVA), BİREY İÇİ BİYOLOJİK VARYASYON (CVI), BİREYLER ARASI BİYOLOJİK VARYASYON VERİLERİ	41
4.3. BİYOLOJİK VARYASYON VE ANALİTİK KALİTE HEDEFLERİ	44
4.3.1. Kalsiyum	44
4.3.2. Fosfor	46
4.3.3. Magnezyum	47
4.3.4. Parathormon	48
4.3.5. 25(OH) Vitamin D	50
4.3.6. Kalsitonin	51
4.3.1. BV İçin Bu Çalışmada Kullanılan Tüm Parametrelerin Analitik Kalite Hedefleri Doğrultusunda Birlikte Değerlendirmesi	52
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	55
6. KAYNAKLAR	67

KISALTMA VE SİMGELER

B: Doğruluktan Sapma (Bias)

BV: Biyolojik Varyasyon

BVG: Biyolojik Varyasyon Grubu

CPS: Saniyedeki Sayım (Counts per Second)

CV: Varyasyon Katsayısı (Coefficient of Variation)

CVA: Analitik Varyasyon (Analytical Variation)

CVI: Birey için Biyolojik Varyasyon (Within-Subject Variation)

CVG: Bireyler arası Biyolojik Varyasyon (Between-Subject Variation)

CVT: Toplam Varyasyon (Total Variation)

EFLM: Avrupa Klinik Kimya Ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

EuBIVAS: Avrupa biyolojik varyasyon çalışması (The European Biological Variation Study)

I: Ölçüm Belirsizliği (Imprecision)

IFCC: Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

ISO: Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (International Organization for Standardization)

RCV: Referans Değişim Değeri (Reference Change Value)

SD: Standart Sapma (Standard Deviation)

STARD: Tanısal Doğruluğun Raporlama Standartları Kılavuzu

TE: Toplam Hata

TEa: Toplam İzin Verilebilir Hata

II: Bireysellik İndeksi (Index of Individuality)

TABLULAR

- Tablo 1.** Laboratuvar test işleminin üç aşamasındaki hata türleri ve oranları
- Tablo 2.** Referans aralık ve karar sınırları arasındaki farklılıklar
- Tablo 3.** Serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinin sınıflaması
- Tablo 4.** Gönüllülerden alınan numuneler için kodlama sistemi
- Tablo 5.** Analitik kalite hedeflerinde kullanılan formüller
- Tablo 6.** Kalsiyumun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (mg/dL)
- Tablo 7.** Fosforun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (mg/dL)
- Tablo 8.** Magnezyumun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (mg/dL)
- Tablo 9.** Parathormonun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (pg/mL)
- Tablo 10.** 25(OH) Vitamin D'nin beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (ng/mL)
- Tablo 11.** Kalsitoninin beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (pg/mL)
- Tablo 12.** BV çalışma parametrelerinin aynı analitik çalışmadaki iç kalite kontrol verileri
- Tablo 13.** BV için değerlendirilen parametrelere ait hesaplanan aritmetik ortalama, CVA, CVI ve CVG değerleri
- Tablo 14.** Kalsiyumun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelerine göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri
- Tablo 15.** Fosforun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelerine göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri
- Tablo 16.** Magnezyumun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelerine göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri
- Tablo 17.** Parathormonun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelerine göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri
- Tablo 18.** 25(OH) Vitamin D'nin gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelerine göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri
- Tablo 19.** Kalsitoninin gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelerine göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri
- Tablo 20.** Tüm parametrelere ait RCV değerleri
- Tablo 21.** Tüm parametrelere ait Bias (B) değerleri

- Tablo 22.** Tüm parametrelere ait TEa değerleri
- Tablo 23.** Tüm parametrelere ait Bireysellik İndeksi (II) değerleri
- Tablo 24.** Tüm parametrelerin impresizyon için analitik hedef değerleri
- Tablo 25.** Tüm parametrelere ait iki yöntem arasında izin verilebilen fark
- Tablo 26.** CVI değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması
- Tablo 27.** CVG değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması
- Tablo 28.** CVA değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması
- Tablo 29.** B değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması
- Tablo 30.** TEa değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması
- Tablo 31.** BV verilerinin literatür ile karşılaştırması

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Bireylerin 0., 1., 7., 14. ve 28. günlerdeki kalsiyum, fosfor, magnezyum ve kalsitonin düzeylerinin minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin dağılımı
- Şekil 2.** Bireylerin 0., 1., 7., 14. ve 28. günlerdeki 25(OH) Vitamin D ve PTH düzeylerinin minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin dağılımı
- Şekil 3.** Kalsiyum için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği
- Şekil 4.** Fosfor için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği
- Şekil 5.** Magnezyum için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği
- Şekil 6.** Parathormon için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği
- Şekil 7.** 25(OH) Vitamin D için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği
- Şekil 8.** Kalsitonin için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışmada kalsiyum metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH, 25(OH) Vitamin D ve kalsitoninin bireysellik indeksi (II) ve referans değişim değerinin (RCV) belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bir aylık periyotta 0. (başlangıç), 1., 7., 14. ve 28. günlerde 19 ila 52 yaş aralığında 10 erkek ve 10 kadın olmak üzere 20 sağlıklı gönüllüden beşer defa alınan numuneler günler arası analitik varyasyonu ortadan kaldırmak için tek bir analitik oturumda ikişer kez çalışıldı. Biyolojik varyasyon çalışma parametreleri için farklı seviyelerdeki kontrol serumları da ikişer kez çalışıldı. Değerlendirilen parametrelere ait hesaplanan aritmetik ortalama ve standart deviasyon değerleri de kullanılarak analitik varyasyon (CVA), birey içi biyolojik varyasyon (CVI) ve bireyler arası biyolojik varyasyon (CVG) değerleri hesaplandı. Hesaplanan bu verilerle II ve RCV değerleri türetildi. Veriler CV-ANOVA istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR: Bireysellik indeksi kalsiyum için 0,12, fosfor için 0,85, magnezyum için 0,17, PTH için 0,09, 25(OH) Vitamin D için 0,39 ve kalsitonin için 1,26 olarak; RCV değerleri ise (%95/%99 oranıyla) sırasıyla 3,5/4,6; 5,0/6,5; 8,0/10,5; 14,3/18,8; 27,8/36,6; 18,7/24,6 olarak hesaplandı.

SONUÇ: Kalsiyum, magnezyum, PTH, 25(OH) Vitamin D için hesaplanan II değeri $<0,6$ olduğundan bu parametreler için popülasyona dayalı referans aralığı yerine RCV kullanımının; fosfor ve kalsitonin için ise hesaplanan II değeri 0,6-1,4 aralığında olduğundan bu parametreler için de hem popülasyona dayalı referans aralığı hem de RCV değerlerinin kullanımının uygun olabileceği kanaatine varıldı. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 25(OH) Vitamin D ve kalsitonin gibi birçok parametre için BV veritabanında veri bulunmadığı da göz önünde bulundurulduğunda, benzer şekilde veri tabanına katkı sağlayacak ve RCV kullanımının yaygınlaşmasına ışık tutacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Analitik varyasyon, Bireysellik indeksi, Biyolojik varyasyon, Kalsiyum metabolizması, Referans değişim değeri

SUMMARY

Determination of Individuality Index and Reference Change Value in The Parameters That Is Used To Evaluate The Calcium Metabolism

AIM: In this study, it is aimed to determine the reference change value (RCV) and serum calcium, phosphor, magnesium, PTH, 25(OH) Vitamin D and calcitonin individuality index (II) that is used to evaluate the calcium metabolism.

MATERIALS AND METHODS: Five samples taken from 20 healthy volunteers (10 women, 10 men), who are between the ages of 19 and 52, on day 0, day 1, day 7, day 14 and day 28 in a one-month period were studied twice to eliminate the analytic variation between days. Control serums at different levels were studied twice for the study parameters of biological variation. Analytic variation (CVA), intra biological variation (CVI) and interpersonal biological variation (CVG) values were calculated by using the arithmetic mean and standard deviation found for the evaluated parameters. II and RCV values were derived with these calculated values. Data were analyzed using the CV-ANOVA statistic program.

RESULTS: Individuality index was calculated as 0.12 for calcium, 0.85 for phosphor, 0.17 for magnesium, 0.09 for PTH, 0.39 for 25(OH) Vitamin D and 1.26 for calcitonin; and RCV values were calculated as (95%/99%) 3.5/4.6; 5.0/6.5; 8.0/10.5; 14.3/18.8; 27.8/36.6; 18.7/24.6 respectively.

CONCLUSIONS: Because the II values calculated for calcium, magnesium, PTH and 25(OH) Vitamin D were less than 0.6; employing RCV may be more appropriate than employing the population based reference range for these parameters. However, since the calculated values of II for phosphor and calcitonin were between 0.6 and 1.4, using both population based reference interval and RCV values may be appropriate for these parameters. Considering the lack of data in the BV database for many parameters such as the 25(OH) Vitamin D and calcitonin that we evaluated in our study, we believe that more comprehensive studies are needed to similarly contribute to the database and encourage further employment of RCV.

KEY WORDS: Analytic variation, Biological variation, Calcium metabolism, Individuality index, Reference change value

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda mevcut sağlık durumunu inceleme, var olan bir hastalığa tanı koyup tedaviyi belirleme, tedavi gören hastada tedavinin etkinliğini değerlendirme, hastalığın seyri, iyileşme ve prognoza karar verme, tıbbın çalışma alanları olarak belirtilmektedir. 'Biyokimya' terimi ise ilk kez bir alman kimyager olan Carl Neuberg tarafından 1903'te tanımlanmıştır. Biyokimya, canlı maddenin kimyasal doğası ve davranışıyla ilgili bir bilim olarak tanımlanabilir (Maheswari 2008).

Klinik biyokimya; vücut sıvıları, dokular ve hücrelerde çalışılacak biyokimyasal testlerin belirlenmesi, uygulanması, tıbbi yorumu ve klinisyenlerle konsültasyonu da içine alan kliniğe özgün laboratuvar bilimidir. Tüm tanılarının %70-80'inin laboratuvar testlerine bağlı olarak konulduğu rapor edilmektedir. Bu sebeple laboratuvar hataları yanlış tanı, tanıda gecikme, uygunsuz tedavi, maliyet artışı ve zaman kaybı gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (Lippi et al, 2011). Hastalığın tanısı, sınıflandırılması, tedavisi ve takibi gibi önemli tıbbi kararlarda doğru test sonuçları gerektiği kadar, test sonuçlarının doğru yorumlanması da son derece önemlidir. Bu bağlamda test sonuçları yorumlanırken saptanan değerlerin normal kabul edilen değerlerden farklı olup olmadığı, farklılık olması durumunda farkın ne kadar anlamlı olduğu, laboratuvar sonucunun hastanın kliniğiyle uyumu ve farklı test sonuçlarının birbirleriyle ilişkisi birlikte değerlendirilmelidir (Skendzel 1978).

Günümüzde biyokimyasal testler otomatize sistemlerle çalışılıyor olmasına rağmen analitik doğruluğun yanı sıra laboratuvar sonuçlarını etkileyebilen pek çok değişken de mevcuttur (Plebani and Carraro 1997). Bir bireyde gözlemlenen değerlerin zaman içindeki değişimi, referans değerlerini ciddi ölçüde etkileyen üç farklı varyasyondan etkilenmektedir. Bunlar pre-analitik, analitik ve doğal rastgele biyolojik varyasyondur. Laboratuvarlarda bu varyasyon kaynaklarının belirlenmesi ve mümkün olan en düşük seviyeye indirilmesi hedeflenmektedir (Fraser 1992).

Ölçüm sonuçlarının güvenilirliği için, bireyde ölçümü yapılan analit değerlerinde zamanla meydana gelen değişikliklerin biyolojik varyasyonla ayrımının yapılması ve

sonuçlar yorumlanırken bunun göz önünde bulundurulması önerilmektedir (Fraser 1992). Tüm varyasyon kaynaklarının doğru tahmini, test sonuçlarının yorumlanmasında yararlanılan geleneksel referans aralık değerlerinin kullanılabilirliğini de etkilemektedir (Fraser 1993).

Pre-analitik varyasyonun büyüklüğü düşünöldüğünde, laboratuvarda kullanılan ve çoğunlukla minimum düzeyde bir varyasyonla tasarlanan çalışmalar sonucu oluşturulmuş referans değerlerinin klinik uygulamalar için uygun olmayabileceğini göz önünde bulundurmak oldukça önemlidir (Fraser 2004).

Varyasyon kaynaklarından biri olan biyolojik varyasyonun belirlenebilmesi, ölçümü hedeflenen analit için bir bireyde uygun zaman ve uygun aralıklarla çok sayıda gözlem yapılmasını gerektirmektedir (Cox and Solomon, 2003). Yeterli sayıda yapılan bu gözlemlerle, birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyon değerleri ile bunların kullanımını neticesinde bireysel referans aralık değerleri üretilebilmekte ve bu da sonuçların doğru değerlendirilmesine önemli yararlar sağlamaktadır (Queralto 2004).

Biyolojik varyasyon bileşenleri hakkındaki mevcut bilgiler, bir bireyden elde edilen ardışık ölçümler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Laboratuvar tıbbının ilgilendiği çoğu analitte bireysellik özelliği dikkat çekmektedir. Belirgin bireysellik, populusyona dayalı referans aralıklarının kullanımının yararlılığının değerlendirilmesinde önemlidir. Yine bu değerlendirmede, analit sonuçlarının bireyler arasında farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesine de ihtiyaç duyulmaktadır (Ricos et al, 2004).

Bu alışmamızda amacımız; kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, kalsitonin ve 25(OH) Vitamin D testlerinin doğal (random-inherent) birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyonunu hesaplamak, sonrasında bu parametreler için türetilen değerler ile referans değişim değeri (RCV) ve bireysellik indeksini (II) belirleyip bu bireysellik indeksi değerleri ile de populusyona dayalı geleneksel referans aralıklarının kullanımının yararını ve uygunluğunu değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TIBBİ LABORATUVARLARDA HATA KAYNAKLARI

Laboratuvar hataları hastadan test isteminden sonuçların rapor edilip, yorumlanmasına kadar olan süreçteki gelen eksiklik ya da kusurlar olarak tanımlanabilir (Lippi and Guidi, 2007).

Laboratuvarda toplam test süreci preanalitik, analitik ve postanalitik faz olmak üzere üç ana fazdan oluşur. Laboratuvar hatalarının %62-70 kadarı preanalitik, %23'ü postanalitik ve %7-15'i analitik fazdan kaynaklanır. Görüldüğü üzere hatalar çoğunlukla preanalitik fazda ortaya çıkmaktadır (Lippi and Guidi, 2007). Preanalitik hataların %92'si, analitik hataların %88'i ve post-analitik hataların %14'ü önlenebilir hatalar olarak değerlendirilmektedir (Dasgupta and Sepulveda 2013). Tablo 1'de laboratuvar hataları ve toplam yüzdeleri verilmiştir (Lippi and Guidi, 2007).

Tablo 1. Laboratuvar test işleminin üç aşamasındaki hata türleri ve oranları

Faz	Hata tipi	Oran(%)
Preanalitik	Uygun olmayan test isteği	62-70
	İstem giriş hataları	
	Hastanın yanlış tanımlanması	
	Uygunsuz toplayıcı sistem	
	Uygunsuz numune toplama ve uygunsuz transport	
	Yetersiz örnek / antikoagülan hacim oranı	
	Yetersiz numune hacmi	
	Hataları sıralama ve yönlendirme	
	Etiketleme hataları	
Analitik	Ekipman arızası	7-15
	Örnek karışıklıkları carry-over / interferans	
	Kalite kontrolünde tespit edilmemiş hata	
	Uygunsuz prosedür	
Post-analitik	Raporlamada başarısızlık	23
	Analitik verilerin hatalı doğrulanması	
	Yanlış veri girişi	

2.2. TIBBİ LABORATUVARLARDA VARYASYON KAYNAKLARI

Laboratuvarlarda varyasyon kaynakları preanalitik, analitik ve biyolojik olmak üzere üç başlık altında incelenebilir.

2.2.1. Preanalitik Varyasyon

Bir analiz sonucu elde etme sürecinin analiz öncesi kısmından kaynaklanan varyasyon olarak tanımlanmaktadır (Fraser 2001). Preanalitik fazda birçok hata kaynağı görülebilmektedir. Bu nedenle preanalitik fazı etkileyen faktörleri bilmek önemlidir. Bu faktörler; test seçimi ve istek yapılması, örnek alımı, örneklerin saklanması ve analiz yerine ulaştırılması ve analiz öncesi biyolojik materyal hazırlıkları şeklinde dört ana başlık altında sıralanabilir. Aynı zamanda biyolojik materyal alımı merkezli olarak; numune alımı öncesi, alımı sırası ve sonrası olmak üzere süreçle ilgili bu ana başlıklarla birlikte pek çok alt başlık halinde farklı sınıflamalar da kullanılabilir (Görmüş 2015, Švagera and Šigutová 2016).

2.2.1.1. Biyolojik Materyal Alınmadan Önceki Faktörler

Biyolojik materyal alınmadan önce preanalitik aşamayı etkileyen yaş, cinsiyet ve biyolojik ritim gibi kontrol edilemeyen faktörlerin yanında, diyet, egzersiz, sigara ve alkol gibi kontrol edilebilir faktörler de bulunmaktadır (Güner ve ark 2000, Švagera and Šigutová 2016).

Kontrol Edilemeyen Faktörler

Yaş: Yaşa bağlı değişimler kişinin seksüel gelişimiyle birlikte kas kitlesindeki değişimlere bağlı olarak yenidoğan, çocukluk, erişkin ve yaşlılık dönemleri olarak dört grupta incelenir. Her yaş gurubunun fizyolojik durumuyla ilişkili olarak bir çok analit düzeyinde değişiklikler görülmektedir (Švagera and Šigutová 2016).

Cinsiyet: Cinsiyet, hormonal ve fiziksel yapı farklılığına bağlı olarak analit düzeyleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin, erkeklerin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatin kinaz (CK), alkalen fosfataz (ALP), hemoglobin, ürik asit, üre, ferritin, demir ve kolesterol düzeyleri kadınlardan daha

yüksektir (Güner ve ark 2000, Švagera and Šigutová 2016).

Biyolojik Ritim: Bir gün içerisinde (sirkadiyen) meydana gelen veya tamamlanması yaklaşık bir yıl süren (sirkannual) farklı zaman periyotlarına sahip biyokimyasal ve fizyolojik dalgalanmalardır (Švagera and Šigutová 2016).

Biyoritim Türleri

Sirkadiyen Ritim: Yaklaşık bir gün süren, 22-26 saatlik biyolojik ritim döngüsüdür. Işıktan en fazla etkilenen ritimdir. Sirkadiyen değişiklikler parametrelere göre farklılık gösterir. Örneğin gün boyu demir seviyelerinde %50'ye kadar bir değişiklik mümkünken laktat dehidrogenaz (LDH), AST, ALT ve ALP gibi parametrelerde ise %10 civarında değişiklikler görülebilmektedir. Belki de en önemli sirkadiyen değişim kortizoldedir. Çünkü gün boyu minimum-maksimum seviyeleri arasındaki fark %250'yi bulabilmektedir (Şenel 2008).

Ultradian Ritim: 24 saatten daha kısa sürede tamamlanan biyoritim döngüsüdür. Kan dolaşımı, kalp hızı, görme ve işitme sistemleri, elektroensefalografi dalgaları, mide hareketleri, yeme, içme, solunum sayısı, çeşitli enzim aktiviteleri, idrar çıkarma, dışkılama gibi durumları etkilediği bilinmektedir (Şenel 2008).

İnfradian Ritim: 24 saatten daha uzun süren, değişik periyodlara sahip biyoritim döngüleridir. Örneğin 26-32 günlük döngüye sahip olan sirkalunar ritme aylık menstrual döngü ve erkeklerde yaklaşık 21-28 günlük testosteron salınım döngüsü örnek olarak verilebilir. Yoğun güneşe maruziyet nedeniyle yaz aylarında maksimum seviyelerde olan D vitamini konsantrasyonundaki değişim ise 330-400 günlük döngüye sahip olan sirkannual ritme örnektir (Şenel 2008).

Kontrol Edilebilir Faktörler

Diyet: Plazma kompozisyonunda diyetin etkisi büyüktür. Toklukta plazma glukozu, insülin, ALP, demir ve trigliserid (TG) düzeylerinde artış görülmektedir. Yüksek protein diyetinde dört gün süreyle plazma üre konsantrasyonunda dört kata kadar artışla birlikte kolesterol, fosfat, ürat ve amonyak seviyelerinde de yükselme

olmaktadır. Karbonhidrattan zengin beslenmede ise TG, kolesterol ve protein; yağdan zengin diyetle serum üre ve amonyak konsantrasyonları azalmaktadır. Nişastalı ve sükrözden zengin diyetle ise LDH ve ALP aktivitesi artmaktadır.

Alkol alımından sonra, kan laktat düzeyi neredeyse hemen artarken glukoz seviyeleri düşmektedir. Uzun süreli alkol kullanımı ise karaciğer hasarına yol açar ki bu da ALT, AST ve gama-glutamiltransferaz (GGT) seviyelerinde artış ile kendini gösterir. Gıda bileşimi idrar pH'sını da etkilemektedir. Örneğin, sebze ve meyve tüketimi idrarı alkalileştirirken, et, yağ ve protein açısından zengin beslenme asidik hale getirir (Güner ve ark 2000, Švagera and Šigutová 2016).

Egzersiz: Egzersiz sıklığı, süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak değişmekle birlikte birçok biyokimyasal parametre üzerinde etkilidir (Švagera and Šigutová R 2016). Orta düzeyde fiziksel aktivite ile insülin sekresyonu, glikoz, yağ asidi, laktat, AST, LDH ve CK enzim aktiviteleri artar. Uzun süreli ve yorucu bir egzersiz sonrasında ise glikoz, kolesterol, TG azalırken; kreatinin ve bilhassa laktat düzeyleri artar (Švagera and Šigutová 2016).

Mekanik Travma: Kas içi enjeksiyonlar da dahil olmak üzere her türlü kas travması AST, ALT, CK ve kas dokusu proteinlerinin (örneğin miyoglobin) artışına yol açar. Maraton koşusu ve kalp kapak kusurları, eritrositlerin mekanik olarak hemolizine yol açarken, bisiklet sürmek ise prostatik serum antijeninin salınımıyla yanlış pozitif sonuca yol açan mekanik travmaya neden olabilmektedir (Švagera and Šigutová 2016).

Stres: Stres, katekolaminler, kortizol, glukagon, renin, aldosteron, somatotropin ve prolaktin gibi hormonların salınmasına neden olmakta bu da bir çok analitin düzeyini etkilemektedir. Örneğin; akut miyokard enfarktüsü sonrası 24 saat içinde kolesterolde %60 kadar bir düşüş olabilmekte, konsantrasyonunun normale dönmesi ise birkaç haftayı almaktadır. Yine ameliyat sonrası stres, tiroid hormonları ve transferrin konsantrasyonunu düşürürken ferritin konsantrasyonunu ise arttırabilmektedir (Švagera and Šigutová 2016).

Sigara, Alkol, Kahve ve İlaçlar: Kafein, adrenal medullayı stimüle ederek katekolamin ve metabolitlerinin, fizyolojik diürenal kortizol değişimini baskılayarak da, serbest yağ asitleri, gliserol, lipoprotein düzeylerinin artışına neden olabilmektedir (Güner ve ark, 2000).

Sigara da tıpkı kafein gibi adrenal medullayı stimüle ederek plazma katekolamin düzeyini artırır. Günde 1-5 adet sigara glikoz, yağ asiti, kortizol ve aldosteron düzeyini artırır. Uzun süreli sigara kullanımı ise eritrosit, karboksihemoglobin, trigiserid, total kolesterol ve LDL düzeylerini artırırken HDL seviyesini azaltır (Švagera and Šigutová 2016). Alkol de sigara gibi akut ve kronik etkilere sahiptir. Orta derecede alkol alımı karaciğerde ürik asit ve TG sentezini artırıp kan glukoz konsantrasyonunu da %20-50 oranında yükseltir. Kronik alkol alımı enzim indüksiyonu yoluyla GGT, AST ve ALT gibi birçok enzimin aktivitesini artırır (Güner ve ark 2000, Švagera and Šigutová R 2016).

Kontrol edilmesi oldukça zor olan çok yaygın bir problem de ilaçların etkisidir. Zira ilaçlar, bazı analitlerin seviyesini, ölçüm prosedürünü, vücuttan eliminasyonunu etkileyebilmekte, organ hasarına yol açabilmektedir. Örneğin asetilsalisilik asit, AST, ALT ve idrarda protein düzeylerini artırır, furosemid ise serum glukoz, amilaz ve ALP düzeylerini artırırken sodyum düzeyini düşürür. Yine C vitamini güçlü indirgeme özelliği sebebiyle analizi sırasında peroksit kullanılan analitlerin seviyesinde yanlış bir düşüşe sebep olabilirken narkotik ajanlar ise hepatotoksisiteye yol açabilmektedir (Švagera and Šigutová 2016).

Gebelik: Gebelikteki değişimlerin ana sebebi 2.500-3.000 ml kadar artan kan hacmidir. Bu hemodilüsyona bağlı olarak hemoglobin, eritrosit sayısı ve hematokrit azalırken seruloplazmin ve tiroksin bağlayıcı protein, kolesterol ve trigliserid düzeyleri artmaktadır. Glomeruler filtrasyon hızının artışıyla birlikte kreatinin klirensi de artmakta, glukozüri gözlenebilmektedir. Akut faz reaktanları, fibrinojen, faktör VII, VIII, IX ve X artarken, faktör V ve XII azalmaktadır (Güner ve ark 2000, Švagera and Šigutová 2016).

2.2.1.2. Biyolojik Materyal Alımı Sırasındaki Faktörler

Biyolojik materyalin alımı sırasında preanalitik aşamayı etkileyen faktörler öncelikle flebotomiste bağlıdır. Bu faktörler; örnek alım zamanlaması, örnek alımı sırasındaki hasta pozisyonu, turnike ve antikogülan kullanımı ile infüzyon ve transfüzyonun etkisi olarak sıralanabilir (Švagera and Šigutová 2016).

Örnek Alım Zamanına Bağlı Değişimler

Örnek alım zamanlaması doğru sonuç elde etmede son derece önemlidir. Sıklıkla örnek alımı sirkadiyen ritmin etkisini sınırlamak ve hastanın aç olduğundan emin olmak için sabah saatlerinde yapılır. Numune alım zamanlaması kan şekeri takibinde ve terapötik ilaç izleminde bilhassa önemli olup, örnek alımı ilaç eliminasyonu ve yarılanma ömrü temel alınarak yapılmaktadır (Švagera and Šigutová 2016).

Hasta Pozisyonuna Bağlı Değişimler

Örnek alımı sırasında hasta pozisyonu da önemlidir. Ayakta durma pozisyonunda intravazal alandan interstisyel alana su geçişiyle başta proteinler, lipoproteinler, kalsiyum, bazı hormonlar (kortizol, tiroksin gibi) ve ilaçlar gibi proteine bağlı yüksek molekül ağırlıklı maddelerin konsantrasyonu artar (Coşar ve Gültepe, 2013).

Birkaç günlük yatak istirahatinde ise plazma ve ekstrasellüler sıvı azalır. 4 gün içinde hematokrit %10 kadar artarken, total protein, albumin ve beraberinde proteine bağlı analitlerin düzeyleri ise azalır. İdrarda nitrojen, kalsiyum, sodyum, potasyum, fosfat ve sülfat atılımı ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu sonucu plazma iyonize kalsiyum miktarı artar (Adam ve Ardıçoğlu 2010, Dasgupta and Sepulveda 2013).

Turnike Kullanımına Bağlı Değişimler

Örnek alımı sırasında turnike kullanımı oluşturduğu lokal metabolik etkilerle bazı analit sonuçlarını etkileyebilmektedir. Bir dakikalık turnike uygulamasından sonra, intravazal alandan interstisyuma önemli miktarda su ve iyon transferi olduğu, bunun neticesinde de protein ile proteine bağlı maddelerin konsantrasyonlarında artış görüldüğü bildirilmiştir. Bir dakikadan daha uzun süreli turnike uygulaması potasyum, laktat konsantrasyonlarında ve doku hipoksisine bağlı olarak kısmi

karbondioksit basıncında artışa neden olup, pH'yı düşürür. Bu sebeplerle, turnike süresi bir dakikayı aşmamalı ve turnike kan alımından hemen sonra serbest bırakılmalıdır (Turhan ve ark 2010, Švagera and Šigutová 2016).

Antikoagulanlara Bağlı Değişimler

Antikoagülanlar (EDTA, heparin, sitrat, oksalat vb.) gerekli teste bağlı olarak seçilebilir. Bununla birlikte seçilen antikoagülanın, düzeyi belirlenecek katyonu içermemesi gerekir (Bartos et al, 2016). Örneğin, EDTA'nın potasyumla birlikte kullanılması, numunede hatalı yüksek potasyum konsantrasyonuna yol açar. EDTA, çift değerlikli katyon konsantrasyonunun ölçümü için de uygun değildir. Çünkü bu katyonlara şelatlayıcı ajan olarak bağlanır ve hatalı düşük konsantrasyonlara neden olur (Švagera and Šigutová 2016).

Bazı durumlarda, numune tüpüne sodyum florür koruyucu olarak ilave edilir. Sodyum florür aynı zamanda zayıf bir antikoagülandır. Sodyum florür ilavesi, eritrositlerde glikoliz inhibisyonuna neden olarak glukoz konsantrasyonunun zaman içinde düşüşünü engeller. Ancak aynı zamanda bir çok enzim için de güçlü bir inhibitördür. Bu nedenle enzimatik analiz metodlarını bozar (Švagera and Šigutová 2016).

Transfüzyon ve İnfüzyona Bağlı Değişimler

Tam kan veya plazma transfüzyonu sonrası plazma protein konsantrasyonu ve transfüze edilen eritrositlerin yıkımıyla serum laktat dehidrojenaz aktivitesi artar. Depolanmış kan transfüzyonu da potasyumda artışa neden olabilmektedir. Yine aşırı kan transfüzyonu serum demir konsantrasyonunda artışa ve siderosise yol açar.

İnfüzyon ise bir çok analitin düzeyini doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilmektedir. Örneğin, glikozun potasyum ile infüzyonu, glikoz ve potasyum düzeylerinde, yüksek laktat konsantrasyonu (>15 mmol/l) içeren Hartmann infüzyonları da laktat konsantrasyonunda yanlış artışa neden olmaktadır. Lipid emülsiyonunun infüzyonu ise serumda şilozise yol açmaktadır (Güner ve ark. 2000, Švagera and Šigutová 2016). Bu nedenle infüzyon sonrası örnek toplanırken belirli kurallara uyulmalıdır. İdeal olan infüzyon yapılmayan koldan örnek almaktır.

Şayet infüzyon yapılan koldan örnek alınmak zorundaysa en az 15 dakika süreyle infüzyon durdurulmalı, ardından örnek alınmalıdır (Švagera and Šigutová 2016).

2.2.1.3. Biyolojik Materyalin Alınması Sonrasında ve Analiz Öncesindeki Faktörler

Bu süreç, biyolojik materyallerin alınmasından laboratuvardaki analizine kadar olan zamanı kapsar. Numunenin toplanıp laboratuvara transportunu, analiz öncesi santrifüjü ve gerekiyorsa ön işlemlerini içerir (Güner ve ark. 2000, Bartos et al. 2016). Bu süreçteki preanalitik varyasyon faktörleri hemoliz, santrifüj etkisi ve numune transportu olarak incelenebilir.

Hemoliz

Hemoliz yalnızca parçalanmış eritrositlerin içeriğinin plazmaya salınmasıyla değil aynı zamanda hemoglobinin doğrudan fotometrik ölçüm yöntemini ya da ölçümde kullanılan reaktifleri etkilemesi neticesinde de interferansa neden olur.

Hemolize birçok faktör yol açabilir. Antikogulan içeren tüpe kan alımından sonra tüpün nazikçe çalkalanmaması, numunenin alımdan sonra bekletilmeksizin derhal santrifüj edilmesi, aşırı soğutma, yüksek santrifüj hızı veya dar bir örneklem iğnesi hemoliz nedenlerinden bazılarıdır (Güner ve ark 2000, Bartos et al. 2016).

Santrifüj Etkisi

Santrifüj çalışırken dönen rotorun havayla sürtünerek ısı açığa çıkardığı ve bu ısının gün içinde santrifüj içi sıcaklığı 50 °C düzeylerine çıkarabildiği bildirilmiştir (Yılmaz ve ark, 2013). Spesifik bir analit için özel bir sıcaklık belirtilmedikçe santrifüj içi sıcaklığın 20-22°C olması önerilmektedir. Özellikle amonyak, siklik adenosin monofosfat, ısıya duyarlı adrenokortikotropik hormon gibi testler için sıcaklık kontrollü santrifüj kullanımı son derece önemlidir (CLSI 2010, O'Keane and Cunningham 2006)

Numune Transportu

Numune transportunda azami süre aşılsa yada uygun transport koşullarına

uyulmazsa bir çok analitin düzeyi etkilenir. Örneğin bazı analitler oda sıcaklığında, bazılarıysa 4°C'de termolabil özellik göstermektedir. Yine bazı analitler ışığa duyarlıdır (örn; bilirubin ve porfirinler) ve karanlıkta muhafaza edilmedikçe konsantrasyonları düşer (Güner ve ark 2000, Bartos et al 2016).

2.2.2. Analitik Varyasyon (CVA)

Bir bireyde ölçülen tüm analitlerden elde edilen değerlerin farklı zamanlardaki farklı sonuçlarından yararlanılarak değerlendirilen, toplam varyasyona katkıda bulunan, impresizyon (I) ve bias (B) bileşenlerinden oluşan analiz işleminin doğasında yer alan varyasyondur. Toplam analitik hata da I ve B olarak ifade edilen analitik özelliklerden etkilenir ki bu analitik özellikler CVA'nın ana bileşenleridir (Menditto et al, 2007).

Laboratuvar pratiğinde I, tekrarlı analiz sonuçlarının dağılımının standart sapma (SD) veya varyasyon katsayısı (CV) olarak hesaplanmasıyla belirlenmektedir. B ise tekrarlı ölçümlerden elde edilen ortalama değerle gerçek veya gerçek olduğu kabul edilen değer arasındaki farktır (Menditto et al, 2007).

Toplam izin verilebilir hata (TEa)

Toplam hatanın kalite belirteci olarak ifade edilmektedir. Genellikle:

Bias + 1,65 x kesinlik, olarak formülize edilir ancak kullanılan farklı formüller de vardır.

Genel formül;

$TE = Bias + n \times kesinlik$ 'tir. (n: istenen güven aralığı için sabit değerdir).

Toplam analitik hata = Rasgele Hata + Sistemik Hata

İdeal koşullarda toplam analitik hata sıfır olmalıdır. Ancak I, kullanılan yöntemin dikkatli seçimiyle azaltılabilirse de hiçbir zaman sıfır olamamaktadır. Hatanın doğası kaynaklı sistemik hata değişimi (ΔSE) sıfır ya da sıfırdan büyük olabilir ($\Delta SE \geq 0$), ancak rastgele (random) hata değişimi (ΔRE) her zaman sıfırdan büyüktür ($\Delta RE > 0$). Sonuç olarak $TE > 0$ kaçınılmazdır ve her bir saptamanın TE'si belirlenen bir sınırın altında olmalıdır. Bu sınır, "izin verilen toplam analitik hata" (TEa) olarak adlandırılır ve her analit için farklıdır (Fraser 2004).

2.2.3. Biyolojik Varyasyon (BV)

2.2.3.1. Tanımı

Laboratuvar tıbbında kişinin sağlık veya hastalık durumu değişmese dahi, seri ölçümler sonucunda elde edilen verilerde dalgalanmalar görülebilir. Biyolojik varyasyon (BV), bir bireyde her bir analitin homeostatik ayar noktasında izlenen bu rastgele dalgalanmalardır (Fraser 2017).

2.2.3.2. Biyolojik Varyasyon Türleri

Hayat Boyu Varyasyon

Büyümeye has fizyolojik değişikliklerle veya kişinin yaşam değişiklikleri ile ilgilidir. Gebeliğe bağlı hormonlar ve büyüme hormonu bu değişikliklere örnektir (Fraser 2001).

Öngörülebilir Varyasyon

Bazı analitlerin günlük, aylık veya mevsimsel döngüsüne bağlı olarak görülen biyolojik varyasyondur. Örneğin kortizol sabah erken saatlerde en yüksek seviyedeyken gece yarısı en düşük seviyelere iner. Bu BV'nin doğal günlük dalgalanmalarına iyi bir örnektir (Fraser 2001).

Random Varyasyon

Homeostatik ayar noktasındaki farklı değerlerden kaynaklanan bireyiçi ve bireylerarası varyasyondur. Bu değerler matematiksel olarak CV ile gösterilir. Birey içi varyasyon için CVI, bireyler arası varyasyon içinse CVG terimi kullanılır (Fraser 2001). Laboratuvar ölçümlerinde; örneklerin toplanması, transportu, saklanması, reaktiflerin hazırlanması, cihazların bakımı ve ölçüm yöntemine bağlı olarak ortaya çıkan bir varyasyon vardır. Güvenilir sonuçlar elde edebilmek için bu varyasyona neden olan kaynaklar en aza indirilmelidir. Bu amaçla laboratuvar uzmanlarının biyolojik varyasyonun CVI ve CVG komponentlerini hesaplayıp değerlendirerek, raporlanmaya kadarki süreç boyunca uygun bir şekilde laboratuvar yönetimini sağlaması önerilmektedir (Ricos et al, 2009).

2.2.3.3. Biyolojik Varyasyon Komponentleri

Birey içi Varyasyon (CVI)

Aynı bireyin homeostatik değeri etrafında farklı ölçümler elde edilmesidir. Bu ölçümlerin belirlediği homeostatik değer, bireyin yaşı, cinsiyet, diyet, fiziksel egzersiz ve kas kitlesine göre değişmekle birlikte referans aralığının alt veya üst sınırlarına yakın olabileceği gibi, referans aralığında ortalama değere de denk gelebilir (Aral 2009).

Bireyler arası Varyasyon (CVG)

Bireyler arasında biyolojik sıvıların komponentlerindeki konsantrasyon farklılıklardan kaynaklanan varyasyondur. Biyolojik varyasyon bileşenlerinin tam anlamıyla hesaplanma yollarını Fraser ve Harris 1999 yılında (Rico's-Stockholm konferansında) BV veritabanında sunmuşlardır. Bu veritabanı, İspanya Klinik Biyokimya ve Moleküler Patoloji Derneği (SEQC) Analitik Komitesi tarafından iki yılda bir güncellenmiş olup, Westgard web sitesinde düzenli olarak yayınlanmıştır. Bu veri tabanında en son 2014 yılında güncellenmiş olan serum, tam kan, plazma, idrar gibi vücut sıvılarındaki çeşitli analitler için varyasyon değerleri mevcuttur (Ricos et al, 2009).

2.2.3.4. Biyolojik Varyasyonun Hesaplaması

Biyolojik varyasyonun birey içi ve bireyler arası bileşenlerini hesaplamak için çok sayıda koşul olmasına karşın sıklıkla aşağıda yer alan basit deneysel yöntem tercih edilmektedir (Fraser 2001):

1. Görünürde sağlıklı olan gönüllülerden oluşan küçük bir grup ya da araştırılan analiti etkileyen herhangi bir hastalığa sahip bireylerden oluşan bir grup alınır.
2. Her bireyin preanalitik varyasyonu en aza indirilir ve belirli aralıklarla bir dizi numune alınır.
3. Numuneler analiz için uygun şartlarda saklanır.
4. Analitik varyasyon kaynakları en aza indirilerek tekrarlı analiz yapılır.
5. Verilerin çoğunluğundan farklı olan sonuçlar dışlanır.

6. CVI ve CVG değerleri, varyansların karşılaştırılması tekniği kullanılarak istatistiksel olarak hesaplanır (Fraser 2001).

2.2.3.5. Biyolojik Varyasyonun Kullanım Alanları

Biyolojik varyasyon, epidemiyolojik araştırmalardaki kullanılabilirliğinin yanı sıra aşağıda belirtilen uygulama alanlarında da rol alabilir:

1. Analitik performansın kalite göstergelerinin düzenlenmesi için, biyolojik varyasyon verilerinden B, kesinlik ve toplam hata (TE) türetilir.
2. Bireyin ardışık sonuçlarındaki değişikliklerin klinik önemi değerlendirilebilir (referans değişim değeri).
3. Popülasyona dayalı referans değerlerin yararlılığı değerlendirilebilir (bireysellik indeksi).
4. Spesifik bir analitin analizinde, CVI değeri en düşük olan örnek belirlenip (plazma, serum, 24 saatlik veya sabah ilk idrar gibi) ideal ölçüm yapılabilir.
5. Klinik tanıda yüksek duyarlılığı olan test, en yüksek bireysellik indeksi (II) olan test iken; klinik izlem için maksimum hassasiyetteki test ise en düşük referans değişim değeri (RCV) olan testtir. Bu sebeple biyolojik varyasyon hesaplamaları klinikte tanı, tedavinin takibi gibi durumlarda en iyi testi belirlemede kullanılabilir.
6. Sonuçlar raporlanırken her analit için en aydınlatıcı ifade birimi seçilebilir.
7. Bir bireyin homeostatik ayar noktasını oluşturmak için gereken analiz sayısı belirlenebilir.
8. Laboratuvarında yeni prosedürlerin validasyonunda kullanılabilir.

Uluslararası kuruluşlar, bu kalite göstergelerini uygularken biyolojik varyasyon verilerini sıklıkla kullanmaktadır (Ricos et al, 2009).

2.2.3.6. Yaş, Sağlık ve Hastalık Durumlarına Göre Biyolojik Varyasyon

Birçok analit için serum ve 24 saatlik idrarda yapılmış BV alışmaları mevcuttur. Bu alışmalarda CVI değerlerinin, birey sayısı, kullanılan yöntem, popülasyon ve çalışmaya ait zaman leği değişse de birbirine yakın olduğu, CVI değerlerinin daha ziyade tekrar sayısından etkilendiği gözlenmiştir. Bu alışmalarda BV'un geçen ve

yaşlı popülasyonda farklı olduğuna dair kanıt bulunmamakla birlikte yaş arttıkça hemostatik mekanizmaların azaldığı, BV'un ise arttığı belirlenmiştir (Fraser et al 1989, Ricos et al 1994, Sebastian-Gambaro et al 1997).

On beş bilimsel dergide yayınlanmış 45 yayında, 34 hastalığa ait yaklaşık 65 parametreyi içeren bir veri tabanı hazırlanmıştır (Ricos et al, 2007). Bu çalışmalarda, çalışılan analitlere ait hasta bireylerden elde edilen CVI değerlerinin dağılımının sağlıklı bireylerden elde edilen CVI değerlerinin dağılımı içinde yer aldığı gözlenmiştir. Neticede mevcut farklılıkların hastalık durumuna özgü olmadığı ve klinik uygulamalar üzerinde etkisinin az olduğu vurgulanmıştır (Biosca et al 2001, Iglesias et al 2004).

Literatürde bazı hastalık durumlarındaki BV'lerin bir kısmının sağlıklı bireylerdeki gibi sabit bir değer olduğu da belirtilmiştir. Örneğin bir çalışmada sağlıklı bireylerde ve stabil prostat kanseri olan bireylerde BV'nin aynı olduğu gösterilmiştir (Söletormos et al, 2005). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, karaciğer hastalıklarında alfa-fetoprotein, over kanserinde CA125 ve CA15-3, kolorektal kanserde karsinoembriyonik antijen, Paget hastalığında ALP, Böbrek hastalığında kreatinin, Diabetes Mellitusta HbA1c, lipoprotein a, idrar albümin/kreatinin oranı gibi farklı hastalıklarda farklı analitlerde sağlıklı ve hastalıklı bireylere ait farklı BV değerlerine ulaşılmıştır (Ricos et al, 2007).

2.3. REFERANS DEĞİŞİM DEĞERİ (RCV) VE BİREYSELLİK İNDEKSİ (II)

Bir bireyin ardışık iki sonucu arasındaki farkın klinik önemi değerlendirilirken analitik varyasyon ve biyolojik varyasyon değerleri dikkate alınır (preanalitik varyasyon ihmal edilebilir). Ardışık iki sonuç arasındaki farkın klinik anlamlılığını nicelleştiren sayısal değer klasik olarak kritik fark veya RCV olarak bilinmektedir (Burtis and Ashwood, 2012). RCV aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

$$RCV = Z \times \sqrt{2} \times \sqrt{CVA^2 + CVI^2}$$

(Z değeri % 95 güven aralığı için 1,96 olarak belirlenmiştir) (Burtis and Ashwood, 2012).

Bazı yazarlar bu formülde karekök içindeki bölüm yerine (CV_{I+A}) da kullanmaktadır. Her iki formül ile elde edilen sonuçlar birbirine çok yakındır (Biosca et al, 2001).

Bireysellik indeksi ise birey içi biyolojik varyasyonun bireyler arası biyolojik varyasyona oranıdır. CVI/CVG veya $(CVA+CVI)/CVG$ formülleri ile hesaplanır (Fraser and Harris, 1989).

2.4. POPÜLASYONA DAYALI REFERANS ARALIK DEĞERİ VE KLİNİK KARAR SINIRLARI

Referans aralıklar, tanımlanan sağlıklı bir popülasyon için beklenen sonuçların sınırlarını çizen karar noktalarıdır. Klinik laboratuvarlarda test sonuçları yorumlanırken sıklıkla popülasyona dayalı referans değerler kullanılır (Solberg 1994).

Belirli bir test için verilen referans aralığındaki her sonucun 'normali' yansıttığı düşüncesi her durumda doğru olmayabilir. Bu sebeple “normal değer” terminolojisinin kullanımı günümüzde terk edilmiştir. Uluslararası Klinik Kimya federasyonu (IFCC), normal değer yerine referans değer ve bununla ilişkili olarak referans birey, referans sınır, referans aralık ve gözlenen değerler terimlerinin kullanılmasını önermektedir (Fuentes-Arderiu et al, 2001).

Klinik Karar Sınırları

Karar sınırları, bireyleri hastalıklı ve sağlıklı olarak sınıflandırmak ya da referans sınırına bakılmaksızın, tıbbi müdahale gerektiğinde hastaları teşhis etmek için kullanılan eşik değerler olarak tanımlanmaktadır (Petitclerc 2004).

Karar sınırları çoğunlukla spesifik durumların veya risk faktörlerinin teşhisi için kullanılmaktadır. Kolesterol, Hemoglobin A1c gibi analitler için ‘tıbbi karar sınırları’ referans aralıklarından daha çok kullanılmaktadır (Vickers and Lilja, 2009). Referans aralıklarla karar sınırları arasında mevcut olan bazı farklılıklar Tablo 2’de gösterilmektedir (Ceriotti et al, 2009).

Tablo 2. Referans aralık ve karar sınırları arasındaki farklılıklar

	Referans aralıklar	Karar sınırları
Etkilendikleri koşul ve faktörler	İyi tanımlanmış popülasyon yaş,cinsiyet vs.	Klinik soru, hastalık kategorisi
Elde edilme yolları	Referans popülasyonun bir parçası olmak ya da olmamak	Belli durumdaki hasta
İstatistik	Dağılım eğrisinin %95 merkezi aralığı	ROC eğrileri öngörü değerleri
Rapor edilme şekilleri	Alt ve üst limit değerleri	Bir ya da daha fazla rakam (klinik durum olasılığına veya farklı klinik sorulara göre)

2.5. POPÜLASYONA DAYALI REFERANS ARALIK DEĞERİNİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bireysellik indeksi birçok rutin biyokimya testi için <1 olduğundan, bir bireyin ardışık iki sonucu RCV’nin dışında olduğu halde referans değerleri içinde bulunabilir. Bu durumda ardışık iki sonuç arasındaki fark ilgili RCV’den büyükse klinik olarak anlamlıdır. Sonuç olarak, bireysellik indeksi 0,6’nın altında olan testler için RCV; bireysellik indeksi 1,4’ün üzerinde olan testler için ise topluma dayalı referans aralığı kullanımı önerilmektedir. Bireysellik indeksi 0,6 ile 1,4 arasında olan testlerin ise hem RCV, hem de referans aralıklarına göre değerlendirmesi mümkündür (Fraser and Harris, 1989).

2.6. KALSİYUM METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELERİN BİYOKİMYASI, FİZYOLOJİSİ VE VARYASYONLARI

2.6.1. Kalsiyum

Kalsiyum vücudumuzdaki en yaygın katyon ve en fazla miktarda bulunan beşinci elementtir. İnsan vücudu yaklaşık 1 kg kalsiyum içerir. Başlıca kemikte olmak üzere (%99), az miktarda yumuşak dokuda (%1) ve ekstrasellüler sıvıda da (<%0,2) bulunur. Serum veya plazmanın normal kalsiyum konsantrasyonu 8,6–10,3 mg/dL'dir (Burtis and Ashwood, 2012).

Kanda plazma kalsiyumunun yaklaşık %50'si serbest, %40'ı başta albumin olmak üzere proteinlere bağlı, %10'u ise kompleks halindedir. Proteine bağlı kalsiyumun ise yaklaşık %80'i albumine geri kalanı ise globulinlere bağlıdır. Serumda 1 g albumine 0,8 mg kalsiyum bağlı olduğundan serum kalsiyum düzeyinin doğru yorumlanabilmesi için total serum proteini ile albumin de birlikte ölçülmelidir. Düzeltme yapmak için serum albumininin 4 g/dL'nin altına düştüğü her 1 g/dL için 0,8 mg/dL eklenir. Globuline bağlanma sadece globulinin 6 g/dL den fazla olması durumunda total kalsiyumu etkiler.

Kalsiyum protein üzerindeki negatif yüklü bölgelere bağlanır bu sebeple bu bağlanma ortamın pH'sına bağlıdır. Alkaloz, negatif yüklerde artış sağlayarak bağlanmada artışa neden olur, serbest kalsiyum miktarını düşürür. Asidoz ise negatif yüklerde ve bağlanmada azalmaya neden olur ve neticede serbest kalsiyum miktarı artar. pH'nın her 0,1 unit değişikliği serum serbest kalsiyum konsantrasyonunda bu değişikliğe zıt yönde yaklaşık 0,2 mg/dL'lik bir değişiklik oluşturur (Burtis and Ashwood, 2012).

Hücre içi kalsiyum, kas kasılması, hormon salınımı, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesi gibi çok sayıda önemli fizyolojik işleve sahiptir. Hücre dışı kalsiyum ise hücre içi kalsiyum, kemik mineralizasyonu, koagülasyon sistemi ve plazma membran potansiyelinin devamlılığı için gerekli kalsiyumu sağlar. Serbest kalsiyum konsantrasyonundaki bir azalma artmış nöromusküler eksitabilite ve tetaniye; artma

ise nöromusküler eksitabilitede azalmaya neden olur. Kalsiyum aynı zamanda hücre içi ikincil haberci olarak da önemli bir işleve sahiptir (Burtis and Ashwood, 2012).

Kan kalsiyum konsantrasyonundaki en düşük düzeyler sabah saat 02:00-04:00, en yüksek düzeyler ise akşam saat 8:00 da gözlenir. Kalsiyum konsantrasyonları yaşla birlikte de değişir. Yenidoğan döneminde en yüksek düzeydedir. 50 yaş üstü erkeklerde kalsiyum düzeyi zamanla azalır. 15 dk ayakta durma serum kalsiyum düzeyinde %4-7 oranında bir artışa neden olur. Serum düzeyleri ayrıca şu durumlarda da yükselir:

- Hiperalbuminemi
- Dehidratasyon
- Kan alınma esnasında uzun süreli turnike uygulaması ile venöz staz
- Mantar tıpalı test tüplerinin kullanılması
- Kalsiyumun proteine bağlı fraksiyonunu arttırarak total kalsiyumun bir miktar düşmesine yol açan hiponatremi (<120 mEq/L)
- Alkali antasidler, androjenler, Ca tuzları, danazol, dietilstilbesterol, etaknik asit, furosemid, tiazid grubu diüretikler, ergokalsiferol, isotretinoin, lityum, progesteron, tamoksifen, vitamin D, vitamin A, parathormon (PTH) gibi ilaçların kullanımı (Wu 2011).

Serum kalsiyum düzeyleri aşağıdaki durumlarda ise düşer:

- Hipomagnezemi
- Hiperfosfatemi
- Hipoalbuminemi
- Hemodilüsyon
- Albuterol, alprostadil, aminoglikozidler, asparginaz, barbitüratlar, kalsitonin, karbamazepin, karbenoksolon, karboplatin, kortikosteroidler, etakrinikasit, furosemid, ergokalsiferol, gastrin, glukagonlar, insülin, isoniyazid, laksatifler (aşırı kullanımda), magnezyum tuzları, metisiln, fenitoin, fosfatlar, tetrasiklin (gebelikte) gibi ilaçların kullanımı (Wu 2011).

2.6.2. Fosfor

İnorganik formdaki fosfor veya organik fosfat, insan vücudunda yaygın olarak

bulunan bir elementtir. Yumuşak dokularda fosfatın çoğu organik formda veya hücrelerdeki makro moleküllerin içinde bulunur. Normal plazma konsantrasyonu 2,5-4,5 mg/dL'dir (Burtis and Ashwood, 2012).

Serumda fosfat monovalen ve divalen fosfat iyonları halinde bulunur. Yaklaşık %10'u proteinlere bağlıdır. %35'i sodyum, kalsiyum ve magnezyum ile kompleks oluşturur. Geri kalanı ise serbest formdadır. Organik fosfat esterleri başlıca kanın hücresel elementleri içinde yer alır. İnorganik fosfat, kemikteki hidroksiapatitlerin ana bileşenlerinden biridir. Böylece vücudun yapısal desteğinin önemli bir kısmını oluşturur. Ve bu kısım hücre içi ve hücre dışı fosfat havuzu için fosfat sağlar (Burtis and Ashwood, 2012).

Fosfat aynı zamanda hücre içinde çok sayıda başka etkilere de sahiptir. Örneğin, yüksek enerjili fosfat bağında ve bazı önemli enzimlerin aktivitesinde rol aldığı gibi fosfolipit içinde hücre membranı, nükleik asitler, fosfoproteinlerin de temel elemanıdır. Ayrıca gen transkripsiyonu ve hücre büyümesinde önemli rol oynar (Burtis and Ashwood, 2012).

Serum fosfor konsantrasyonunun sirkadiyen bir ritmi vardır. Değerler sabah saatlerinde en düşük seviyesindedir, öğlen geç saatlerde ilk tepe noktasına ulaşır, akşam geç saatlerde ise ikinci bir tepe noktasına varır. İkinci tepe noktası oldukça yüksektir ve sonuçlar normal değerlerin dışında olabilir. Bu sebeple sabah aç karnına kan alınmalıdır. Mayıs ve haziran aylarında en yüksek düzeylerde, kış aylarında ise en düşük düzeylerde seyredip mevsimsel değişkenlik gösterir. Menapozun ilk 10 yılında değeri yaklaşık 0,2 mg/dL artar. Yatak istirahati serum fosfor konsantrasyonunda 0,5 mg/dl kadar artışa neden olur. Besinlerin sindirimi sırasında kan düzeyinde geçici bir azalma olabilir. Menstruasyon sırasında da düşük değerler görülebilir. Östrojenler, glukokortikoidler, hidroklorotiazid (uzunsürelitedavide), ifosfamid, insülin, izoniazid, oral kontraseptifler, fenitoin, sükralfat gibi ilaçlar kan konsantrasyonunu arttırırken; sitratlar, mannitol, okzalot, tartaratlar, fenotiazinler gibi ilaçlar ise kan konsantrasyonunu azaltır (Wu 2011).

Serum ya da plazma örnek alındıktan sonra hemen eritrositlerinden ayrılmalıdır. Aksi halde eritrositlerde bulunan fosfataz ve inorganik fosfatlar interferans yapar ve yanlış yüksek değerlere yol açabilir. Multipl myelom, Waldenström makraglobulinemisi ve ağır zincir hastalığı gibi anormal Ig sentezi ile ilişkili lenforetiküler malignite ve plazma hücreli diskrazi tanısı konmuş hastalardan alınan serum örneklerinde interferans meydana gelir (Wu 2011).

2.6.3. Magnezyum

Total vücut magnezyumunun yaklaşık %55'i iskelet sisteminde, geri kalanı ise hücre içindedir. Hücre içinde en fazla bulunan ikinci katyondur. Normal plazma konsantrasyonu 1,7-2,4 mg/dL'dir. Eritrositler serumun yaklaşık üç katı kadar magnezyum içerir (Burtis and Ashwood, 2012).

Hücre içinde magnezyum başlıca proteinlere ve negatif yüklü moleküllere bağlanır. Hücre içi magnezyumun %80'i ATP'ye bağlıdır. Toplam hücre içi magnezyumu %0,5 ile %5 oranında serbest olup enzim aktivitesini değiştiren fraksiyon budur. Hücre dışı magnezyum ise toplam vücut magnezyumunun %1'ini oluşturur, hücre içi magnezyumun devamlılığını sağlar. Serumda magnezyumun %55'i serbest, %30'u proteinlere bağlı (başlıca albumin) ve %15'i fosfat, sitrat gibi anyonlarla kompleks halindedir (Burtis and Ashwood, 2012).

Magnezyum vücutta 300'den fazla enzim için kofaktördür. Ayrıca yine bir çok enzim için de allosterik aktivatördür. Oksidatif fosforilasyon, glikoliz, hücre replikasyonu, nükleotid metabolizması ve protein sentezinde önemli rol alır. Magnezyum aynı zamanda sinir hücrelerine kalsiyum girişini yarışmalı olarak inhibe ettiği için serum magnezyum konsantrasyonunda düşme nöromusküler eksitabilite artışına neden olur (Burtis and Ashwood, 2012).

Serum magnezyum seviyesi total vücut magnezyum depoları %20 ye kadar düştüğünde bile normal düzeylerde kalabilir. Fitat, yağ asitleri ve aşırı fosfat magnezyum absorpsiyonunu bozabilir. Ayakta durma magnezyum konsantrasyonunda yaklaşık %4 artışa neden olur. Hemoliz de sonuçların hatalı yüksek çıkmasına neden olur, çünkü eritrosit konsantrasyonu serum düzeyinin yaklaşık 2-3 kat fazlasıdır (Wu 2011).

Alburetol, aldosteron, aminoglikozidaz, amonyum klorid, amfoterisin b, kalsiyum tuzları, cisplatin, sitratlar (kantransfüzyonu), siklosporin, digoxin, diüretikler (etakrinikasit, furosemid, tiazid grubu diüretikler) etanol, glukagon, insülin (yüksek dozlarda), laksatifler (yüksek dozlarda uzun süreli kullanım), doğum kontrol ilaçları, pentamidin, fentoin gibi ilaçlar kan magnezyum konsantrasyonunu azaltırken aspirin (uzun süreli tedavisi), lityum, medroksiprogesteron, progesteron, triamteren, vitamin D kullanımı kan düzeyini artırır (Wu 2011).

2.6.4. Parathormon

Parathormon tiroid bezi üzerinde iki taraflı olarak yer alan dört adet paratiroid bezinde sentezlenip salınır. Paratiroid bezleri esas ve oksifil hücrelerden oluşur. Esas hücreler PTH sentezi, depolanması ve salınımından sorumludur. Yetişkinlerde intakt PTH için referans aralığı 10-65 pg/mL'dir (Burtis and Ashwood, 2012).

Kanda veya hücre dışı sıvılardaki serbest kalsiyum konsantrasyonu PTH sekresyonunun temel fizyolojik düzenleyicisidir. Hücre dışı kalsiyum miktarındaki artış, PTH sentezi ve sekresyonunu inhibe eder, azalma ise zıt etki gösterir. PTH sekresyonu ve serbest kalsiyum arasında ters sigmoidal ilişki vardır (Burtis and Ashwood, 2012).

Magnezyum ve $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D de PTH sekresyonunu etkiler. Paratiroid bezlerindeki vitamin D reseptörleri $1,25(\text{OH})_2$ D etkisi ile PTH'nın sentezi ve salınımını baskılar. Aşırı magnezyum konsantrasyonları dışında magnezyum PTH salınımı üzerinde önemli bir biyolojik role sahip değildir. Alkolizmde olduğu gibi kronik şiddetli hipomagnezemi PTH sekresyonunda bozulmaya neden olur. Serum magnezyum düzeylerindeki hızlı düşüş ise PTH salınımını uyarır. Hipermagnezemi, kalsiyum kadar etkili olmasa da PTH salınımını baskılar (Burtis and Ashwood, 2012).

PTH direkt olarak kemik ve böbrek üzerindeki etkileriyle, indirekt olarak da $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D aracılığıyla bağırsaklar üzerindeki etkisi ile kalsiyum ve fosfat homeostazisini düzenler. Böbreklerde distal tübüllerden kalsiyum reabsorbsiyonunu artırırken proksimal tübüllerden fosfat reabsorbsiyonunu ise azaltıp fosfatüriye neden olur. 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D yapımını,

bu sayede de kalsiyum ile fosforun ince bağıraktan absorpsiyonunu arttırır. PTH'nın kemik üzerinde farklı etkileri vardır. Yüksek PTH'ya kronik maruziyet kemik yıkımını arttırır. PTH, direkt veya indirekt olarak osteoblast veya osteoklastların sayısı ve aktivitesini değiştirerek etkisini gerçekleştirir (Burtis and Ashwood, 2012).

PTH sirkadiyen ritme sahiptir. 14:00-16:00 saatleri arasında en yuksek değerlerde olup sabah 08:00'da taban değerine duşer. Bu sebeple sabah aç karnına kan alınmalıdır. Kan alındıktan sonra buz içine yerleştirilmeli ve soğukta santrifuj edilmelidir. Plazmadaki değeri serumdakinden %5-10 daha duşuktur. Antikonvulzanlar, kortikosteroidler, izoniazid, lityum, fosfat gibi ilaçlar kan PTH konsantrasyonunu arttırırken; simetidin, pindolol, propranolol gibi ilaçlar azaltır (Wu 2011).

2.6.5. Kalsitonin

Kalsitonin, tiroid bezinin parafolikuler C hucreslerinden salgılanan 32 aminoasitlik bir peptiddir. Salınımı başlıca plazmadaki serbest kalsiyum düzeyi tarafından düzenlenir. Erkeklerde <12 pg/mL kadınlarda ise <5 pg/mL normal değerlerdir (Williamson and Synder, 2011). Artmış serum kalsiyum düzeyi kalsitonin salınımını uyarırken azalmış kalsiyum düzeyleri kalsitonin salınımını azaltır (Burtis and Ashwood, 2012).

Kalsitonin başlıca osteoklastik kemik yıkımını inhibe ederek serum kalsiyum ve fosfat düzeylerini azaltır. Ayrıca kalsiyum, fosfat, magnezyum ve diğer iyonların renal tübüler reabsorpsiyonunu azaltır. Bu farmakolojik etkilere rağmen yetişkinlerde kalsitoninin fizyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamıştır (Burtis and Ashwood, 2012).

Yaşlanmayla kan düzeyi azalır, gebelikte ve laktasyonda ise artar. Serumdaki düzeyi plazmadan daha yuksektir. Kalsiyum infüzyonu, epinefrin, östrojenler, glukagon, pentagastrin, sinkalid (kolesistokinin), oral kontraseptifler gibi ilaçların kullanımı da serum kalsitonin düzeyini arttırır (Wu 2011).

Plazma/Serum kalsitonin düzeyini arttıran diğer sebepler de aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Hiperkalsemi
- Hipergastrinemi ve diğer GIS bozuklukları
- Akut ve kronik renal yetmezlik
- Pulmoner Hastalık
- C-hücre hiperplazisi
- Medüller tiroid karsinomu
- Diğer malignensiler

2.6.1. 25(OH) Vitamin D

Vitamin D insan derisinin ultraviyole ışığa maruz kalmasıyla sentezlenir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynar. Eksikliğinde çocuklarda raşitizm, yetişkinlerde ise osteomalazi olarak adlandırılan bozukluk ortaya çıkar (Burtis and Ashwood, 2012). Normal ve patolojik 25(OH) Vitamin D değerleri Tablo 3'te sunulmuştur (Williamson and Synder, 2011).

Tablo 3. Serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinin sınıflaması

Sınıflama	25(OH) Vitamin D (ng/mL) Düzeyi
Eksiklik	<10
Yetmezlik	10-30
Yeterli Düzey	30-100
Toksisite	>100

Vitamin D ve metabolitleri kolekalsiferol ve ergokalsiferol olarak sınıflandırılırlar. Kolekalsiferol (vitamin D₃) doğal olarak bulunan ana bileşik olup, deride 7-dehidrokolestrolün güneş ışığına maruziyetiyle oluşur. Vitamin D, karaciğerde 25-hidroksilaz ile 25(OH) Vitamin D'ye, böbrek ve plasentada ise 1-hidroksilaz ile biyolojik olarak aktif form olan 1,25(OH)₂ Vitamin D'ye metabolize olur. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂ Vitamin D konsantrasyonu başta PTH ve fosfat tarafından düzenlenir. PTH ve hipofosfatemi 1,25(OH)₂ Vitamin D sentezini artırır.

Hipokalsemi de PTH salınımını uyararak dolaylı olarak 1,25(OH)₂ Vitamin D'yi artırır (Burtis and Ashwood, 2012).

Vitamin D, 25(OH) Vitamin D ve 1,25(OH)₂ Vitamin D dolaşımında vitamin D bağlayıcı proteinlere (DBP) bağlı halde bulunur. Dolaşımında en fazla bulunan form 25(OH) Vitamin D'dir ve konsantrasyonu 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin yaklaşık 1000 katıdır. 25(OH) Vitamin D'nin sadece %0,03'ü, 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin ise %0,4'ü plazmada serbest halde bulunur. Vitamin D'nin plazma yarı ömrü 1-2 gün, 25(OH) Vitamin D'nin 2-3 hafta, 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin ise 4-6 saattir.

Vitamin D'nin ana depo şekli 25(OH) Vitamin D'dir. Aktif form olan 1,25(OH)₂ Vitamin D'den kanda bin kat kadar daha yüksek konsantrasyonda bulunması ve 25(OH) Vitamin D 2-3 haftalık bir yarılanma ömrüne sahipken, 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin yarı ömrünün 4-6 saat gibi kısa bir süre olması sebebiyle kan vitamin D düzeyinin tespitinde tercih edilen analit 25(OH) Vitamin D'dir (Burtis and Ashwood, 2012).

1,25(OH)₂ Vitamin D duodenumda kalsiyumun absorpsiyonunu, ileumda ise fosfat absorpsiyonunu uyararak serum kalsiyum ve fosfat düzeylerini artırır. 1,25(OH)₂ Vitamin D aynı zamanda paratiroid bezleri üzerinde direkt etki ile PTH'nin sentezini ve salınımını inhibe eder. Hücrel etkilerini spesifik vitamin D reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bu reseptörler yalnızca kalsiyum ve fosfat metabolizmasının olduğu dokularda değil aynı zamanda çok çeşitli normal dokularda ve tümörlerde de bulunur. Kemikte yüksek konsantrasyonda 1,25(OH)₂ Vitamin D ve PTH kemik yıkımını artırır, kalsiyum ve fosfatın serbestleşmesini sağlar (Burtis and Ashwood, 2012).

Çevresel faktörler ve yaşam tarzı değişiklikleri, serum 25(OH) Vitamin D seviyelerinde 3 ila 15 ng/mL arasında değişen önemli farklar oluşturmaktadır (Wang et al, 2010). Cinsiyet, yaş, gebelik, cilt pigmentasyonu, ırk ve etnik köken, düşük sosyoekonomik durum, ultra viyole ışığa ve güneşe maruz kalma, mevsim, hava kirliliği, giyim tarzı, vücut kitle indeksi gibi durumlar da 25(OH) Vitamin D

düzeyleindeki varyasyondan sorumlu etkenlerdir (Arabi et al 2010, Lips 2010, Bassil et al 2013).

Plazma/Serum 25(OH)vitaminD Düzeyini Azaltan Sebepler

- Güneş ışığına yetersiz maruziyet
- Diyetle vitamin D yetersizliği
- Vitamin D malabsorbsiyonu
- Şiddetli hepatosellüler hastalık
- Artmış katabolizma (Örn; antikonvülzanlar gibi ilaçlar)
- Artmış renal kayıp (Örn; nefrotik sendrom)
- Etidronat disodyum(oral),aşırı östrojen (oral kontraseptifler dahil) kullanımı (Burtis and Ashwood, 2012)

Plazma/Serum 25(OH)D Düzeyini Arttıran Sebepler

- Vitamin D veya 25(OH) Vitamin D intoksikasyonu
- Aliminyum hidroksit, antikonvülzanlar, kolestiramin, kolestipol, etidronat disodyum (iv), glukokortikoidler, izoniyazid, rifampin gibi ilaçların kullanımı (Burtis and Ashwood, 2012)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, kalsiyum metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, kalsitonin, 25(OH) Vitamin D parametrelerinin bireysellik indeksi ve referans değişim değerlerinin belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışma; Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (EFLM) tarafından kurulan Biyolojik Varyasyon Çalışma Grubu (BVWG)'nun sunduğu Tanısal Doğruluğun Raporlama Standartları Kılavuzu (STARD)'nun yayımladığına uygun bir kontrol listesi temelinde, aşağıdaki ana ve alt başlıklar altında planlandı (Bossuyt et al, 2003). Planlanan çalışma protokolü, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra çalışmalara başlandı (Onay tarihi: 12.09.2018, Sayı: 04).

3.1. NUMUNE TOPLANMASINDA İZLENEN PROSEDÜR

3.1.1. Katılımcı Seçimi

Çalışma toplam 20 gönüllü sağlıklı birey üzerinde yapıldı. Gönüllüler 10 erkek ve 10 kadın olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gönüllülerin 4'ü dışında tamamı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan ve yaş aralığı 19 ila 52 arasında (erkeklerde 24 ila 52 yaş; kadınlarda 19 ila 47 yaş) olan sağlıklı bireylerdi. Sağlıklı gönüllülerden birey içi, bireyler arası biyolojik varyasyon ve analitik varyasyon verilerinin elde edilip referans değişim değeri ile bireysellik indeksi değerlerinin hesaplanması için EFLM tarafından oluşturulan BVWG'nin üstlendiği Avrupa Biyolojik Varyasyon Çalışması (EuBIVAS) projesinde yer alan birey seçiminde dâhil edilme ve dışlama kriterleri ile Ek-1 ve Ek-2'de yer alan çalışma öncesi ve numune toplama öncesi yapılan anket formları temel alındı.

Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

- 18-65 yaş arası (18 yaş üzeri),
- Çalışma için yapılan bilgilendirilmiş onam formundaki şartları kabul edip onaylayan,
- Takipli bir hastalığı olmayan,
- Kendisini iyi hisseden,

- İdeal olarak sigara ve alkol kullanmayan (kullanan varsa miktarı ve türü mutlak belirtilmeli),
- Düzenli/düzensiz olarak bir hekim tarafından reçete edilen/edilmeyen herhangi bir ilaç ve/veya bitkisel ürün/gıda takviyesi kullanmayan bireyler çalışmaya dâhil edildi.

Gönüllülerin Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri :

- Kronik hastalığı olanlar (Bilinen şeker hastalığı (açlık glukozu ≥ 126 mg/dL), kronik karaciğer hastalığı (GGT >150 U/L) ve böbrek yetmezliği (GFR <60 mL/dk $1,73$ m²) olanlar,
- Düzenli/düzensiz reçete edilen/edilmeyen ilaç kullananlar,
- Kontraseptif amaçla veya menstrüel siklus düzensizliği nedeniyle ilaç/cihaz kullanan kadınlar,
- Son 3 ay içinde kan vermiş olanlar,
- Son 6 ay içinde hastanede yatarak tedavi görenler,
- Aktif enfeksiyonu olanlar (CRP yüksekliği olanlar ve özellikle bilinen Hepatit B-C ve HIV taşıyıcıları),
- İncelenecek parametreler ile ilişkili olabilecek ailevi/kalıtsal hastalığı olanlar,
- İncelenecek parametreler ile ilişkili eksiklik tanısı alıp düzenli/düzensiz olarak bir hekim tarafından reçete edilen/edilmeyen herhangi bir ilaç ve/veya bitkisel ürün/gıda takviyesi kullanıyor olanlar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.1.2. Çalışma Süresi, Numune Sayısı ve Numune Toplama Aralığı

Biyolojik varyasyon verilerinin elde edilmesi için belirlenmiş çalışma süresi, numune sayısı ve numune toplama aralığı ile ilgili bir standardizasyon bulunmamaktadır. Ancak Roraas ve ark. (2012)'nin yaptıkları ‘‘Birey İçi Biyolojik Varyasyon İçin Güven Aralıkları ve Güç Hesaplamaları: Analitik İmpresizyonun Tekrar Sayısı, Numune Sayısı ve Bireylerin Sayıları Üzerindeki Etkisi’’ adlı çalışmada, çalışma verilerinin yeterli olabilmesi için en az 10 birey ve her numunenin ikişer kez çalışılması koşulu ile en az dört numunenin gerektiği bildirilmiştir. Bu asgari koşullar göz önüne alınarak, çalışmamızda 10 erkek ve 10 kadın olmak üzere toplam

20 sağlıklı gönüllüden 0 (başlangıç), 1, 7, 14 ve 28'inci günlerde çalışmaya katılan her gönüllü bireyden çalışma boyunca beşer numune alındı. Her numune ikişer kez çalışılarak ortalaması hesaplandı.

3.1.3. Gönüllülerin Hazırlanması

Gönüllülere çalışma ile ilgili genel bilgilendirme yapıp çalışmaya davet edildi. Gönüllü bireyler onam formlarını doldurduktan sonra yüz yüze çalışma öncesi anket formu soruları cevaplandırıldı. Katılımcıların sorulara verdiği cevaplar değerlendirilerek kabul/dışlama kriterlerine göre çalışmaya uygunluklarına karar verildi. Gönüllülere kan örneği alımından önce uyulması gereken uyarıları içeren "Katılım Prosedürleri" formu dağıtıldı. Böylece gönüllüler her defasında (0 (başlangıç), 1, 7, 14 ve 28'inci günlerde) 12 saatlik bir açlık periyodunun ardından saat 08.30 ile 10.00 arasında kan alımına davet edildi. Alınan örneklerde karışıklık olmaması için Tablo 4'te gösterilen kodlama sistemi kullanıldı.

Tablo 4. Gönüllülerden alınan numuneler için kodlama sistemi

Cinsiyet	Birey Kodu	Numune Kodu
Kadın	K1, K2, K3,.....K10	K1-1,K1-2, K1-3.....K10-4, K10-5
Erkek	E1, E2, E3,.....E10	E1-1,E1-2, E1-3.....E10-4, E10-5

*Harfler cinsiyeti (K:Kadın, E:Erkek), ilk rakam gönüllü sırasını, ikinci rakam kaçınıcı numune olduğunu göstermektedir.

3.1.4. Numune Alımı, Hazırlanması ve Saklanması

Gönüllülerin genel sağlık durumunu belirlemek için başlangıçta (0. günde), 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:30-10:00 saatleri arasında 2 adet jelli sarı kapaklı, bir adet de EDTA'lı mor kapaklı Becton Dickinson (BD) marka tüpe kan alındı. Mor kapaklı tüplerden hemogram, diğerlerinden de glukoz, total kolesterol, trigiserid, CK, ALT, GGT ve C-reaktif protein (CRP) testleri çalışılarak gönüllülerin çalışmaya uygunlukları teyit edildi. Sarı kapaklı tüplerdeki kan örnekleri 20-30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 2000 x g'de 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar her numune için dörder ependorf tüpe (1,5 mL'lik) porsiyonlandı. Porsiyonların her biri, yukarıda belirtilen numune kodlama usulüne uygun olarak etiketlendi ve testlerin çalışılma gününe kadar -80 °C'de ağzı kapalı bir şekilde muhafaza edildi.

Bu şekilde yaklaşık bir aylık periyotta gönüllülerden diüurnal değişimi azaltmak ve standardizasyonu sağlamak için 12 saat açlık sonrası sabah 08.30-10.00 saatleri arasında aynı flebotomist tarafından başlangıç (0), 1, 7, 14 ve 28'inci günlerde toplam beş defa yukarıda tarif edildiği şekilde sarı kapaklı tüplere kan örnekleri alındı, serumları ayrıldı, etiketlendi ve porsiyonlandı.

Böylece 20 sağlıklı gönüllü bireyden yaklaşık bir ay içersinde beş farklı günde alınan toplam 100 numune dörder adet porsiyon şeklinde saklandı. Örnek toplama işleminin tamamlanmasının ardından, günler arası analitik varyasyonu ortadan kaldırmak amacıyla, tüm analiz işlemleri tek analitik oturumda geręekleřtirildi.

3.2. NUMUNELERİN ANALİZİ

Çalışma günü tüm gönüllülerin beş farklı güne ait örneklerinden üçer adet porsiyonu -80°C'den çıkarılarak oda sıcaklığında çözdürüldü. Numunelerin analizi öncesi sistemin analitik CV'sini belirlemek amacıyla PTH ve 25(OH) vitamin D için üç seviye, diğer parametreler için iki seviye olmak üzere çalışılan tüm parametrelerin ikişer kez iç kalite kontrol örnekleri (kontrol serumları) çalışıldı. Bundan sonra tek bir analitik oturumda, numunelerin belirlenen numune kodlama usulüne uygun olarak cihazlara girişleri yapıldı ve her analit ikişer kez çalışıldı.

İç Kalite Kontrol Prosedürü:

Kalsiyum için iç kalite kontrol Beckman Coulter AU680 (USA) modüler analizörde; 2531 lot numaralı kit, 1120 lot numaralı kalibratör, 1039H/1040H lot numaralı kontrol materyalleri kullanılarak geręekleřtirildi. Test 4-20 mg/dL konsantrasyon aralığında doğrusaldı ve analitik duyarlılığı 0,04 mg/dL idi (BECKMAN COULTER Calcium Arsenazo III, REF:OSR60117/OSR61117/OSR66117 _BLOSR6X117 05).

Fosfor için iç kalite kontrol Beckman Coulter AU680 (USA) modüler analizörde; 2541 lot numaralı kit, 1120 lot numaralı kalibratör, 1039H/1040H lot numaralı kontrol materyalleri kullanılarak geręekleřtirildi. Test 1-20 mg/dL konsantrasyon aralığında doğrusaldı ve analitik duyarlılığı 0,30 mg/dL idi (BECKMAN COULTER Inorganic Phosphorus, REF:OSR6122/OSR6222_BLOSR6X22 04).

Magnezyum için iç kalite kontrol Beckman Coulter AU680 (USA) modüler analizörde 2567 lot numaralı kit, 1120 lot numaralı kalibratör, 1039H/1040H lot numaralı kontrol materyalleri kullanılarak gerçekleştirildi. Test 0,5-8,0 mg/dL konsantrasyon aralığında doğrusaldı ve analitik duyarlılığı 0,024 mg/dL idi (BECKMAN COULTER Magnesium, REF:OSR6189_BLOSR6X89 03).

PTH için iç kalite kontrol Abbott Architect i2000 SR (USA) modüler analizörde 02818D000 lot numaralı kit, 00518A000 lot numaralı kalibratör, 1254 lot numaralı kontrol materyalleri kullanılarak gerçekleştirildi. Test 3-3000 pg/mL konsantrasyon aralığında doğrusaldı ve analitik duyarlılığı ≤ 1 pg/mL idi (ARCHITECT İntact PTH, REF:8K25-25/8K25-20_G6-6008/R08).

Kalsitonin için iç kalite kontrol Siemens İmmülite XPI (UK) modüler analizörde; 274 lot numaralı kit, 40331 lot numaralı kalibratör, LCLL 131/LCLH 131 lot numaralı kontrol materyalleri kullanılarak gerçekleştirildi. Test 2-2000 pg/mL konsantrasyon aralığında doğrusaldı ve analitik duyarlılığı 2 pg/mL idi (IMMULİTE 2000 Calcitonin, PINL2KCL-5(17)).

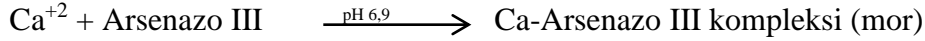
25(OH) Vitamin D için iç kalite kontrol İmmündağnostic İDS-İSYS modüler (UK) analizörde 4088 lot numaralı kit, 101804-0 lot numaralı kalibratör, 4156/4157/4158 lot numaralı kontrol materyalleri kullanılarak gerçekleştirildi. Test 7-125 ng/mL konsantrasyon aralığında doğrusaldı ve analitik duyarlılığı 7 ng/mL idi (IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin DS, REF: IS-2700S_v04).

3.3. ÇALIŞILAN PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM PRENSİPLERİ

3.3.1. Kalsiyum Ölçüm Prensibi

Kalsiyum iyonlarının Arsenazo III (2,2'-[1,8-Dihidroksi-3,6-disülfo-naftilen-2,7-bisazo]-bisbenzenarsonik asit) ile yoğun mor renkli bir kompleks oluşturma esasına dayanmaktadır. Oluşan Ca-Arsenazo III kompleksinin absorbansı 660/700 nm'de bikromatik olarak ölçülmektedir. Reaksiyon karışımının absorbansında meydana gelen artış numunedeki kalsiyum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kimyasal

reaksiyon şeması aşağıdaki gibidir (BECKMAN COULTER Calcium Arsenazo III, REF: OSR60117/OSR61117/OSR66117 _BLOSR6X117 05):



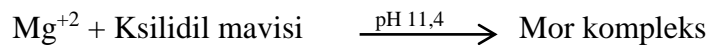
3.3.2. Fosfor Ölçüm Prensibi

İnorganik fosfor, molibdatla reaksiyona girerek bir heteropoliasit kompleksi oluşturur. Yüzey etkin madde kullanımı, protein içermeyen bir filtrat hazırlama ihtiyacını ortadan kaldırır. 340/380 nm'deki absorbans, numunedeki inorganik fosfor konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Kimyasal reaksiyon şeması aşağıdaki gibidir (BECKMAN COULTER Inorganic Phosphorus, REF: OSR6122/OSR6222_BLOSR6X22 04):



3.3.3. Magnezyum Ölçüm Prensibi

Magnezyum iyonlarının güçlü bir bazik çözelti içinde ksilidil mavisi ile mor renkli bir kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan renk 520/800 nm'de bikromatik olarak ölçülür. Absorbans numunedeki magnezyum konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kalsiyum interferansı, glikoleterdiamin-N,N,N',N-tetraasetik asit (GEDTA) ile elimine edilmektedir. Kimyasal reaksiyon şeması aşağıdaki gibidir (BECKMAN COULTER Magnesium, REF:OSR6189_BLOSR6X89 03):



3.3.4. Parathormon Ölçüm Prensibi

Ölçüm kemiluminesans mikropartikül immunolojik tetkik (CMIA) teknolojisi kullanılarak yapılmaktadır. Bu teknik insan serumu ve plazmasında bulunan intakt PTH'nın kantitatif tayini amaçlı iki adımlı bir sandviç immünometrik tetkiktir. İlk adımda; örnek, tetkik diluenti ve anti-PTH kaplı paramanyetik mikropartiküller bir

araya getirilir. Örnekte mevcut intact PTH, anti-PTH kaplı mikropartiküllere tutunur. Yıkamadan sonra, ikinci adımda; anti-PTH akridinium etiketli (işaretli) konjugat reaksiyon karışımına ilave edilir. Diğer bir yıkama döngüsünden sonra pre-trigger ve trigger solüsyonları reaksiyon karışımına eklenir. Elde edilen kemilüminesans reaksiyon relatif ışık üniteleri (RLUs) olarak ölçülür. Örnekteki PTH miktarı ile ARCHITECT optik sisteminin tespit ettiği RLU arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır (ARCHITECT Intact PTH, REF:8K25-25/8K25-20_G6-6008/R08).

3.3.5. Kalsitonin Ölçüm Prensibi

İmmülite 2000 kalsitonin, bir katı fazlı, enzim işaretli, iki bölgeli immünometrik kemilüminesans tetkiktir. Yöntem, katı faz olarak spesifik bir antikor veya antijen kaplı polistiren boncuklar kullanır. Bu polistiren boncuklar, inkübasyon, yıkama ve sinyal oluşturma süreçleri için kullanılan özel olarak tasarlanmış reaksiyon tüplerine yerleştirilir. Numune alkalın fosfataz işaretli bir reaktif ile inkübe edildikten sonra, reaksiyon tüpü dikey eksenini boyunca yüksek hızda döndürülerek reaksiyon karışımı boncuktan ayrılır. Sıvı kısım, tüp ve boncukların da yıkanacağı bir hazneye (bölüme) aktarılır. Her tüp sırayla saniyeler içinde dört kez ayrı ayrı yıkanır. Bu sayede reaksiyon tüpünde yalnızca alkalın fosfatazla etiketli boncuklar kalır. Daha sonra tüpe kemilüminesans bir substrat olan dioksetan eklenir. Dioksetan, boncuğa bağlı alkalı fosfataz ile reaksiyona girdiğinde ortama ışık yayar. Yayılan ışık miktarı, numunede bulunan analit miktarı ile orantılıdır (IMMULİTE 2000 Calcitonin, PINL2KCL-5(17)).

3.3.6. 25(OH) Vitamin D Ölçüm Prensibi

Ölçüm prensibi kemilüminesans teknolojisine dayanır. Örnekler, ortamdaki vitamin D bağlayıcı proteini denatüre etmek için bir ön muameleye tabi tutulur. Daha sonra örneklere tampon çözelti ve akridinyum işaretli spesifik bir anti-25(OH) D antikor eklenir. İnkübasyondan sonra ortama 25(OH)-D bağlı manyetik parçacıklar eklenir. İkinci inkübasyonun ardından, bağlanmamış analitleri ortamdaki uzaklaştırmak için, manyetik parçacıklar bir mıknatıs kullanarak yakalanır ve yıkama yapılır. Reaksiyonu tetikleyici reaktifler eklenir ve akridinyum etiketi tarafından yayılan ışık şiddeti ölçülür. Ölçülen ışık şiddeti örnekteki 25(OH) D konsantrasyonuyla ters orantılıdır (IDS-iSYS 25-Hydroxy Vitamin DS, REF: IS-2700S_v04).

3.4. HESAPLAMALAR VE İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

3.4.1. Kullanılan Hesaplamalar

Toplam Varyasyon (CVT) değeri CVA ve CVI değerlerinin karelerinin toplamının karekökü alınarak elde edildi (Fraser 2001). Hesaplamada kullanılan formül şu şekildedir:

$$CVT = (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$$

CVA, B, TEa'nın analitik kalite hedefleri hesaplamasında Tablo 5'deki formüller kullanılmıştır (Fraser 2001).

Tablo 5. Analitik kalite hedeflerinde kullanılan formüller

	Analitik Kalite Hedefi	Hesaplama Formülü
	Minimum	$CVA < 0,75 \times CVI$
CVA	İstenen	$CVA < 0,5 \times CVI$
	Optimum	$CVA < 0,25 \times CVI$
	Minimum	$B < 0,375 \times (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$
B	İstenen	$B < 0,250 \times (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$
	Optimum	$B < 0,125 \times (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$
	Minimum	$TEa < 1,65 \times (0,75 \times CVI) + 0,375 \times (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$
TEa	İstenen	$TEa < 1,65 \times (0,50 \times CVI) + 0,250 \times (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$
	Optimum	$TEa < 1,65 \times (0,25 \times CVI) + 0,125 \times (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$

3.4.2. İstatistiksel Analizler

Elde edilen veriler CV-ANOVA istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Öncelikle CV dönüşümü yapıldı. Ardından homojenliği sağlamak için, dönüştürülen veriler ve tekrarlar üzerinde aykırı değerlerin belirlenmesi ve uzaklaştırılması yapıldı. Analitik CV'nin (tekrarlar arası) homojenliği Bartlett test ile, birey içi biyolojik varyasyonun (CVI) homojenliği Cochran test ile, dağılımın normalliği ise Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bireyler arasındaki ortalama değerlerin aşırılıklarını saptamak için Dixon-Reed kriteri kullanıldı. Erkek ve kadın gruplarda ortalama değerler arasındaki farklar Student t testi kullanılarak test edildi.

4. BULGULAR

4.1. NUMUNELERİN ANALİZ SONUÇLARI

Bir aylık periyotta 0. (başlangıç), 1., 7., 14. ve 28. günlerde 10 erkek ve 10 kadın olmak üzere toplam 20 sağlıklı gönüllüden beşer defa alınan numuneler günler arası analitik varyasyonu ortadan kaldırmak için tek bir analitik oturumda ikişer kez çalışıldı. Çalışılan parametrelerden kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, 25(OH) Vitamin D ve kalsitonine ait sonuçlar sırasıyla Tablo 6, 7, 8, 9, 10 ve 11’de verilmiştir.

Tablo 6. Kalsiyumun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (mg/dL)

	0.GÜN		1.GÜN		7.GÜN		14.GÜN		28.GÜN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
K1	8,8	9,0	8,6	8,9	9,8	9,8	8,8	9,0	8,9	9,0
K2	8,5	8,7	7,6	7,8	7,1	7,2	9,0	9,1	8,7	8,9
K3	7,4	7,5	7,8	7,9	7,4	7,5	9,0	9,2	8,9	8,9
K4	7,6	7,8	7,9	8,1	8,4	8,5	9,5	9,5	7,6	7,7
K5	8,9	9,0	8,0	8,1	8,6	8,6	8,8	8,9	7,0	7,1
K6	8,0	8,1	7,8	7,9	6,9	7,0	7,4	7,5	8,9	8,8
K7	7,9	8,0	7,7	7,9	8,0	8,1	8,9	9,0	7,9	8,1
K8	7,4	7,5	7,9	7,9	8,6	8,6	7,3	7,3	7,6	7,7
K9	8,5	8,6	8,6	8,7	8,9	9,1	8,5	8,6	8,9	9,0
K10	7,8	8,0	7,8	7,8	7,4	7,6	7,6	7,7	8,5	8,6
E1	7,8	8,0	7,8	7,9	8,6	8,9	7,1	7,4	7,9	8,0
E2	8,2	8,5	10,1	10,4	9,1	9,4	7,9	8,2	8,4	8,4
E3	9,3	9,7	11,7	11,8	9,8	10,1	7,2	7,4	8,2	8,4
E4	9,4	9,6	9,3	9,3	7,7	8,0	8,8	9,0	7,9	7,9
E5	9,3	9,4	9,6	9,8	7,6	7,6	9,1	9,3	7,7	8,1
E6	9,1	9,3	8,4	8,5	8,1	8,2	9,7	10,0	7,8	8,0
E7	9,2	9,3	7,8	8,0	7,8	7,9	7,8	8,0	8,0	8,2
E8	7,8	8,0	8,6	8,8	7,5	7,6	9,3	9,4	7,5	7,8
E9	10,2	10,3	9,7	9,9	8,4	8,6	10,1	10,4	8,6	8,7
E10	7,5	7,6	8,7	8,9	7,4	7,5	8,0	8,2	7,5	7,6

K:Kadını, E:Erkeği, rakam ise gönüllü sırasını göstermektedir. (Örnek; K1: 1 nolu kadın gönüllü demektir).

Tablo 7. Fosforun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (mg/dL)

	0.GÜN		1.GÜN		7.GÜN		14.GÜN		28.GÜN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
K1	3,7	3,7	3,6	3,7	4,2	4,3	3,6	3,7	3,7	3,7
K2	3,3	3,3	3,1	3,2	2,9	2,9	3,9	4,0	3,5	3,5
K3	3,0	3,0	3,3	3,3	2,9	2,9	3,5	3,5	3,4	3,5
K4	3,0	3,1	3,6	3,7	3,5	3,5	4,3	4,4	3,4	3,4
K5	4,1	4,2	4,2	4,2	4,4	4,5	4,2	4,3	3,8	3,8
K6	3,1	3,1	3,7	3,7	3,2	3,3	3,5	3,5	4,4	4,4
K7	3,9	3,9	3,8	3,8	4,1	4,2	4,2	4,3	3,9	3,9
K8	3,2	3,2	2,9	3,0	4,0	4,0	2,9	3,0	3,5	3,5
K9	3,1	3,1	3,7	3,7	4,1	4,1	3,6	3,7	3,6	3,6
K10	3,4	3,5	3,6	3,6	3,2	3,2	3,3	3,2	3,7	3,8
E1	3,2	3,3	2,7	2,7	3,7	3,8	3,4	3,5	3,0	3,1
E2	3,6	3,7	4,0	4,1	3,9	4,0	3,2	3,3	3,4	3,4
E3	4,9	5,1	5,4	5,5	4,8	4,9	3,9	3,9	4,3	4,2
E4	3,5	3,6	3,2	3,3	2,8	2,8	3,2	3,3	3,4	3,4
E5	3,3	3,4	2,8	2,8	2,3	2,4	3,6	3,7	2,3	2,4
E6	4,0	4,1	3,4	3,5	3,3	3,3	3,2	3,3	2,7	2,48
E7	3,8	3,9	3,1	3,2	3,4	3,4	3,6	3,7	3,3	3,3
E8	3,1	3,2	4,5	4,6	3,9	4,0	3,8	3,9	3,8	3,9
E9	3,4	3,5	3,3	3,4	3,2	3,2	3,8	3,9	3,2	3,2
E10	3,5	3,6	3,4	3,5	3,7	3,8	4,2	4,3	3,6	3,6

K:Kadını, E:Erkeği, rakam ise gönüllü sırasını göstermektedir. (Örnek; K1: 1 nolu kadın gönüllü demektir).

Tablo 8. Magnezyumun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (mg/dL)

	0.GÜN		1.GÜN		7.GÜN		14.GÜN		28.GÜN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
K1	2,0	2,1	2,0	2,1	2,2	2,3	2,0	2,1	2,1	2,1
K2	2,0	2,0	1,8	1,8	1,6	1,6	2,1	2,1	2,0	2,1
K3	1,6	1,7	1,7	1,7	1,6	1,6	2,1	2,1	1,9	2,0
K4	1,5	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	1,8	1,8
K5	1,8	1,9	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	1,6	1,7
K6	1,7	1,8	1,9	1,9	1,5	1,6	1,6	1,7	2,0	2,0
K7	1,7	1,7	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	1,8	1,7
K8	1,8	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0	1,8	1,8	1,8	1,9
K9	1,8	1,9	1,9	1,9	2,0	2,1	1,9	1,9	2,0	2,0
K10	1,7	1,8	1,9	1,9	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	2,0
E1	1,8	1,8	1,8	1,9	2,1	2,1	1,8	1,9	1,8	1,9
E2	1,9	1,9	2,3	2,4	2,0	2,1	2,0	2,0	1,9	1,9
E3	2,0	2,2	2,3	2,4	2,0	2,1	2,0	2,0	1,9	1,9
E4	2,4	2,4	2,3	2,4	1,9	1,9	2,2	2,3	1,9	2,0
E5	2,2	2,3	2,2	2,2	1,7	1,8	2,2	2,3	1,8	1,9
E6	2,1	2,2	1,9	1,9	1,8	1,8	2,3	2,4	1,7	1,8
E7	2,0	2,1	1,9	1,9	1,7	1,8	1,8	1,9	1,8	1,9
E8	1,6	1,7	2,0	2,1	1,6	1,7	2,0	2,1	1,7	1,7
E9	2,1	2,2	2,0	2,0	1,9	1,9	2,1	2,2	1,9	1,9
E10	1,6	1,6	2,0	2,0	1,7	1,8	1,6	1,7	1,7	1,8

K:Kadını, E:Erkeği, rakam ise gönüllü sırasını göstermektedir. (Örnek; K1: 1 nolu kadın gönüllü demektir).

Tablo 9. Parathormonun beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (pg/mL)

	0.GÜN		1.GÜN		7.GÜN		14.GÜN		28.GÜN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
K1	29,6	33,2	34,2	41,1	30,5	33,0	50,2	50,7	37,7	39,1
K2	84,5	86,2	111,2	114,9	132,8	134,1	83,5	84,4	101,6	94,8
K3	41,8	41,9	42,7	41,4	39,0	40,1	52,0	51,9	40,2	39,7
K4	41,3	41,5	63,1	65,7	49,5	51,9	43,2	41,8	40,2	39,7
K5	32,0	31,0	30,8	30,6	37,3	35,6	30,5	30,4	55,4	57,7
K6	36,4	35,2	55,7	55,7	32,9	34,5	45,2	43,1	27,5	26,1
K7	101,3	99,6	68,4	63,8	48,5	50,3	72,4	67,9	73,7	76,1
K8	35,8	33,2	34,9	37,6	36,5	37,8	43,3	41,6	70,7	68,8
K9	42,6	45,5	57,4	61,6	70,3	67,7	91,8	93,5	60,1	60,7
K10	110,1	110,4	81,4	84,7	87,4	84,7	97,1	97,8	104,8	103,6
E1	42,1	43,6	38,9	39,7	40,0	39,6	45,5	45,1	57,9	54,7
E2	36,2	33,9	30,0	29,6	21,8	22,0	40,0	41,8	34,7	36,9
E3	27,4	27,7	37,3	37,6	32,5	32,5	62,3	58,8	34,4	34,8
E4	60,2	57,4	48,1	49,5	65,9	65,4	63,7	63,7	59,7	62,0
E5	58,8	61,4	35,4	36,8	52,0	54,1	48,3	47,5	34,1	33,5
E6	62,6	62,5	52,7	51,1	36,9	36,1	30,1	30,0	24,4	22,7
E7	32,2	32,1	24,3	25,4	26,8	27,3	32,4	36,0	27,9	27,9
E8	36,9	35,0	58,2	55,9	61,5	64,4	36,9	37,6	62,1	64,2
E9	28,9	30,0	25,8	25,1	43,7	42,3	35,5	34,3	35,0	35,1
E10	52,3	54,2	49,9	50,1	59,7	61,5	53,9	54,0	61,6	62,7

K:Kadını, E:Erkeği, rakam ise gönüllü sırasını göstermektedir. (Örnek; K1: 1 nolu kadın gönüllü demektir).

Tablo 10. 25(OH) Vitamin D'nin beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (ng/mL)

	0.GÜN		1.GÜN		7.GÜN		14.GÜN		28.GÜN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
K1	28,4	27,2	23,8	25,4	24,4	25,4	24,8	27,5	17,1	18,2
K2	31,8	32,5	33,1	35,0	30,4	33,1	32,9	35,6	29,1	32,1
K3	35,3	37,6	41,4	44,4	37,1	40,5	35,6	37,4	37,5	39,9
K4	20,5	21,6	15,2	17,4	15,0	16,1	14,1	18,4	16,9	18,9
K5	24,6	26,0	22,2	24,0	13,7	17,2	20,4	23,9	19,1	22,5
K6	14,3	13,5	14,3	16,2	12,8	14,2	14,2	16,0	11,3	14,8
K7	41,8	43,2	36,1	39,6	34,7	38,2	39,7	42,4	38,5	40,9
K8	30,2	32,6	26,5	29,0	29,7	31,1	27,0	30,3	26,2	28,3
K9	8,3	10,3	7,9	8,5	7,4	9,6	8,4	10,2	8,3	9,8
K10	32,1	33,2	35,7	37,5	32,4	35,4	33,5	37,1	28,3	30,4
E1	27,2	30,7	32,2	35,3	33,2	35,2	29,9	32,7	28,1	33,7
E2	31,6	34,8	39,3	38,6	35,4	37,3	34,6	38,3	31,9	36,6
E3	16,2	17,3	22,7	25,8	22,2	24,9	22,8	26,0	19,4	22,1
E4	29,3	33,0	30,5	32,0	26,6	28,4	28,1	32,5	24,3	28,3
E5	32,8	33,7	31,1	33,8	33,5	35,6	32,0	35,7	27,8	33,2
E6	37,2	41,7	35,0	37,3	35,0	36,6	35,1	38,2	34,3	38,9
E7	36,1	39,2	38,2	42,1	39,4	42,2	37,5	42,2	39,0	42,8
E8	24,2	26,7	30,5	33,1	31,1	34,2	28,6	33,1	24,9	27,9
E9	32,7	34,6	28,9	32,3	31,0	34,3	29,2	34,3	27,4	30,3
E10	32,5	35,9	26,0	29,8	32,2	34,6	29,0	33,6	29,5	33,6

K:Kadını, E:Erkeği, rakam ise gönüllü sırasını göstermektedir. (Örnek; K1: 1 nolu kadın gönüllü demektir).

Kalsitonin çalışılırken numunelerin birçoğunun sonuçları (87 adet) cihaz tarafından okunamamış ve <2 pg/mL olarak verilmiştir. Bunun nedeni kalsitonin analizinde kullandığımız Siemens IMMULİTE 2000 marka 274 lot numaralı kitin analitik duyarlılığının 2 pg/mL olmasındandır. Dolayısıyla bu çalışmada yer alan sağlıklı gönüllü deneklerimizin çoğunun kalsitonin değeri 2 pg/mL'nin altında idi. Ancak istatistiksel hesaplamalarda bütün ölçümler için birbirinin aynı olan bu değeri kullanamayacağımızdan dolayı Siemens otoanalizörünün saydığı ancak sonuca dönüştürmediği (<2 olarak verdiği) CPS (counts per second = saniyedeki sayım = saniyedeki sinyal (foton) sayımı) değerlerinden kalsitonin değerleri hesaplandı. Bu hesaplamada öncelikle verilerin regresyon çizgisi belirlendi. (Regresyonun X değerleri örneklerin beklenen değerlerdir, Y değerleri ise tüm ölçülen değerlerdir) Aynı zamanda verilerden en iyi polinomiyal çizgi de hesaplandı.

En iyi polinomiyal, gerçekte bir çizgi olabildiği gibi alternatif olarak kübik veya kuadratik bir eğri de olabilmektedir. Burada elde ettiğimiz grafik (formül) ile ölçülen CPS değerlerine olası karşılık gelecek değerler hesaplandı. Ancak 23 numunede CPS değerleri bile olmadığı için kalsitonin değerleri hesaplanamadı ve bu numuneler değerlendirme dışı bırakıldı. Bu numunelerden 12 tanesi aynı numunenin her iki çift değerine (aynı numunenin her iki porsiyonuna) ait olduğu için 6 kadın gönüllünün 6 farklı numunesi (5 adet 1. gün, 1 adet 7. gün) bu şekilde çalışma dışı bırakılmış oldu. Diğer 11 numunede ise çift okuma yapılamamış olmakla birlikte numuneler tek okuma ile değerlendirmeye alındılar. Tablo 11'de okunamayan ve hesaplanamayan numuneler için sayısal değerler verilememiştir.

Tablo 11. Kalsitoninin beş farklı günde tüm bireylere ait verileri (pg/mL)

	0.GÜN		1.GÜN		7.GÜN		14.GÜN		28.GÜN	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
K1	1,27	1,56	*	*	1,23	1,52	1,14	1,41	1,28	1,58
K2	1,28	1,57	*	*	1,17	1,44	1,14	1,40	1,08	1,33
K3	1,30	1,59	*	*	1,38	1,70	1,28	1,58	1,41	1,73
K4	2,07	2,55	*	*	1,70	2,10	1,65	2,04	1,62	1,99
K5	2,30	2,83	*	*	1,96	2,41	2,13	2,62	1,81	2,23
K6	1,29	1,58	1,24	1,53	1,18	1,45	1,20	1,47	1,35	1,66
K7	1,49	1,84	1,30	1,60	1,33	1,64	1,38	1,69	1,41	1,73
K8	1,40	1,72	1,42	1,75	1,24	1,57	1,31	1,62	1,19	1,46
K9	1,65	2,04	1,52	1,87	1,57	1,93	1,53	1,88	1,46	1,80
K10	1,36	1,67	1,31	1,61	*	*	1,23	1,52	1,20	1,48
E1	1,55	1,49	1,47	1,52	1,59	1,63	1,65	1,65	1,47	1,54
E2	1,43	1,47	1,45	1,50	1,55	1,62	1,34	1,37	1,39	1,38
E3	*	1,90	1,86	1,82	1,84	1,78	1,70	1,71	*	2,00
E4	*	2,31	2,41	2,38	2,28	2,25	2,22	2,28	*	2,35
E5	*	3,29	3,81	3,84	3,85	3,62	3,78	3,47	*	3,94
E6	1,60	1,63	1,60	1,58	1,63	1,65	1,85	1,78	*	1,80
E7	2,45	2,52	2,95	2,79	2,65	2,63	2,70	2,62	*	2,73
E8	1,88	1,91	1,79	1,79	1,85	1,87	1,92	1,97	*	1,79
E9	1,86	1,84	1,83	1,84	1,94	1,99	1,83	1,86	*	2,04
E10	1,59	1,60	1,55	1,53	1,59	1,60	1,44	1,50	*	1,47

K:Kadını, E:Erkeği, rakam ise gönüllü sırasını göstermektedir. (Örnek; K1: 1 nolu kadın gönüllü demektir). * Okunamadığı için çalışma dışı bırakılan değerler.

4.2. ÖLÇÜLEN VE HESAPLANAN ANALİTİK VARYASYON (CVA), BİREY İÇİ BİYOLOJİK VARYASYON (CVI), BİREYLER ARASI BİYOLOJİK VARYASYON VERİLERİ

Biyolojik varyasyon çalışma parametrelerinin her biri için farklı seviyelerdeki kontrol serumları ikişer kez çalışıldı (Tablo 12). Daha sonra bu sonuçlar ve değerlendirilen parametrelere ait hesaplanan aritmetik ortalama ve standart deviasyon değerleri de kullanılarak CVA, CVI ve CVG değerleri hesaplandı (Tablo 13).

Tablo 12. BV çalışma parametrelerinin aynı analitik çalışmadaki iç kalite kontrol verileri

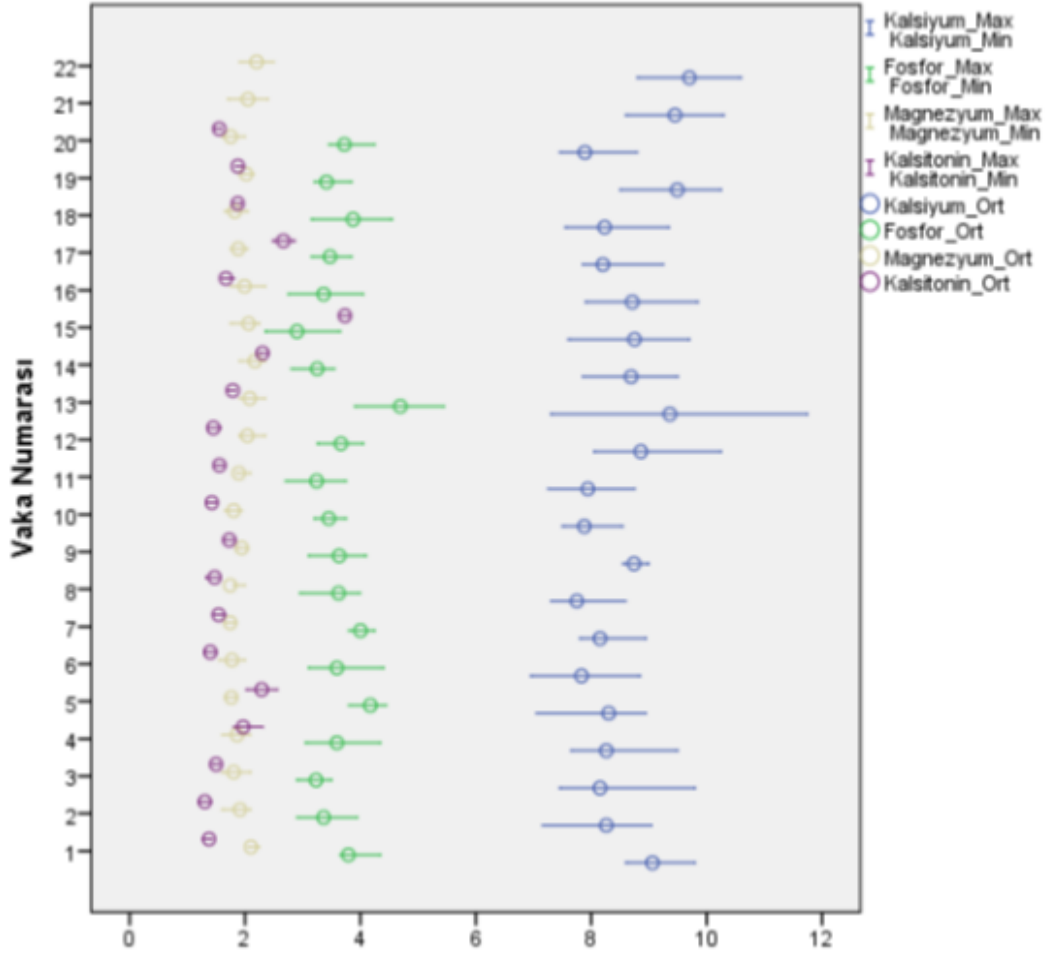
	1. Seviye		2. Seviye		3. Seviye	
	1	2	1	2	1	2
Kalsiyum (mg/dL)	8,5	8,4	11,3	11,2		
Fosfor (mg/dL)	6,9	6,9	11,7	11,6		
Magnezyum (mg/dL)	2,5	2,6	4,1	4,1		
Parathormon (pg/mL)	8,1	8,5	54,3	57,1	226,5	235,5
Kalsitonin (pg/mL)	37,8	42	216	212		
25(OH) D (ng/mL)	15,6	15,6	34,6	36,0	62,4	65,6

Kalsiyum, fosfor, magnezyum, kalsitonin parametreleri için iki seviye; PTH ve 25(OH) Vitamin D parametreleri için üç seviye iç kalite kontrol örneği çalışıldı.

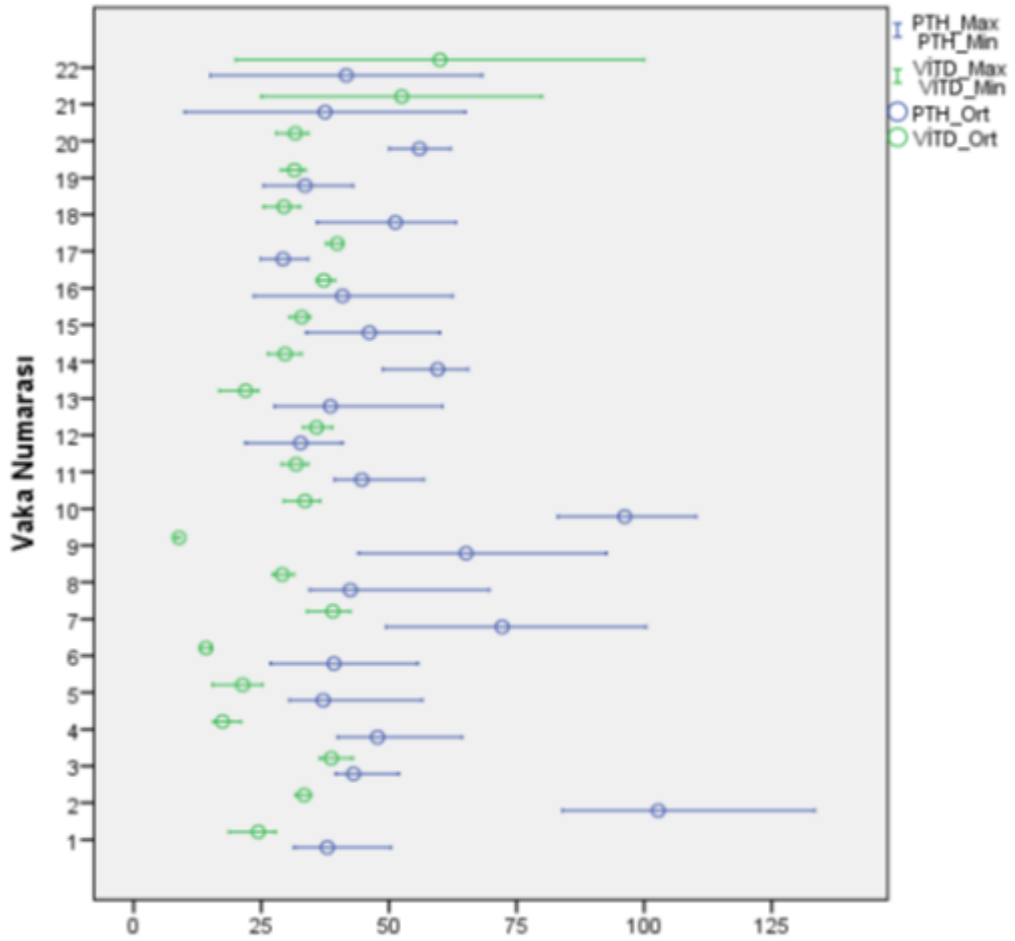
Tablo 13. BV için değerlendirilen parametrelere ait hesaplanan aritmetik ortalama, CVA, CVI ve CVG değerleri

Analit	Birey	(n)	Numune(n)	Ortalama (\bar{X})	CVA(%)	CVI(%)	CVG(%)
Kalsiyum	Kadın	10	100	8,23 (7,75-9,06)	0,95	0,69	7,1
	Erkek	10	100	8,61 (7,89-9,49)	0,95	1,07	0,29
	Toplam	20	200	8,42 (7,75-9,06)	0,95	0,88	6,94
Fosfor	Kadın	10	100	3,64 (3,23-4,17)	1,65	0,57	4,66
	Erkek	10	100	3,55 (2,90-4,69)	1,65	1,09	6,74
	Toplam	20	200	3,60 (2,90-4,69)	1,65	0,83	0,97
Magnezyum	Kadın	10	100	1,84 (1,74-2,10)	2,45	1,65	8,14
	Erkek	10	100	1,97 (1,74-2,17)	2,45	1,62	3,55
	Toplam	20	200	1,90 (1,74-2,17)	2,45	1,64	9,18
Parathormon	Kadın	10	100	58,39 (37,13-102,8)	4,94	1,85	49,89
	Erkek	10	100	43,26 (29,23-59,36)	4,94	1,4	13,03
	Toplam	20	200	50,82 (29,23-102,8)	4,94	1,63	17,76
25(OH) D	Kadın	10	100	24,8 (18,87-39,01)	8,76	5,18	18,42
	Erkek	10	100	32,18 (21,94-39,87)	8,76	4,89	0,23
	Toplam	20	200	28,49 (18,87-39,87)	8,76	5,03	12,72
Kalsitonin	Kadın	10	88	1,62 (1,30-2,28)	3,09	10,34	1,5
	Erkek	10	89	2,04 (1,44-3,73)	3,09	1,19	0,12
	Toplam	20	177	1,83 (1,30-3,73)	3,09	6,04	4,79

Çalışmaya katılan gönüllü bireylerin 0., 1., 7., 14. ve 28. günlerdeki kalsiyum, fosfor, magnezyum ve kalsitonin düzeylerinin minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin dağılımı Şekil 1’de, 25(OH) Vitamin D ve PTH düzeylerinin minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin dağılımı ise Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bireylerin 0., 1., 7., 14. ve 28. günlerdeki kalsiyum, fosfor, magnezyum ve kalsitonin düzeylerinin minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin dağılımı (1-10: kadın, 11-20: erkek, 21:Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests referans aralıkları (fosfor ve kalsitoninin referans aralıkları Tietz’te verilmemiştir), 22: SAÜ EAH Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı referans aralıkları (fosfor ve kalsitoninin referans aralıkları SAÜ EAH’ta cinsiyete göre ayrıldığı için eklenmemiştir))



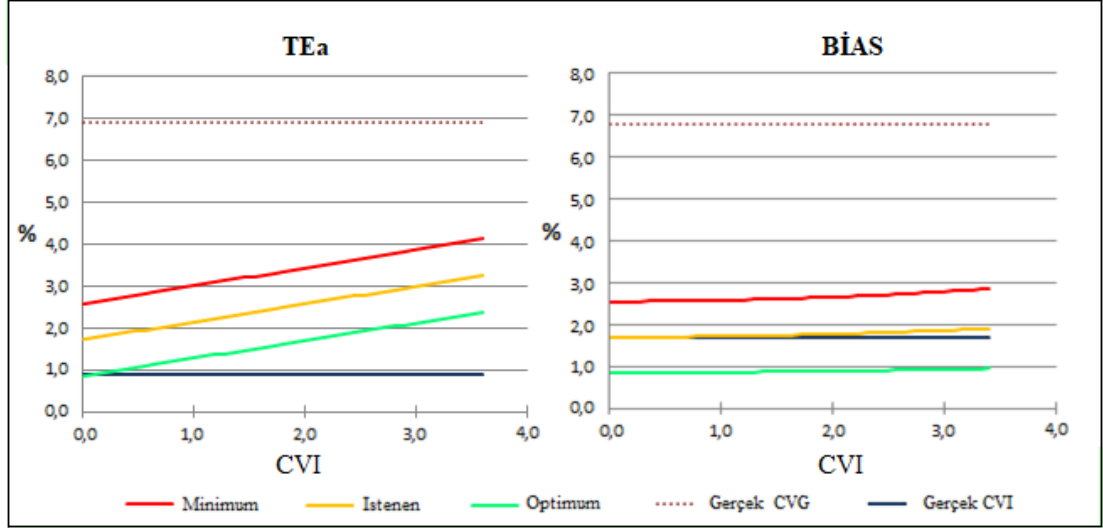
Şekil 2. Bireylerin 0., 1., 7., 14. ve 28. günlerdeki 25(OH) Vitamin D ve PTH düzeylerinin minimum, ortalama ve maksimum değerlerinin dağılımı (1-10: kadın, 11-20: erkek, 21:Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests referans aralıkları, 22: SAÜ EAH Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı referans aralıkları)

4.3. BİYOLOJİK VARYASYON VE ANALİTİK KALİTE HEDEFLERİ

BV için değerlendirilen parametrelere ait analitik kalite hedefleri Tablo 5’te belirtilen hedeflere uygun olarak hesaplanmıştır.

4.3.1. Kalsiyum

Kalsiyum için optimum, istenen ve minimum TEa değerleri sırasıyla %1,6, %2,5 ve %3,4 olarak; B değerleri ise sırasıyla %0,9, %1,7 ve %2,6 olarak hesaplanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Kalsiyum için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği

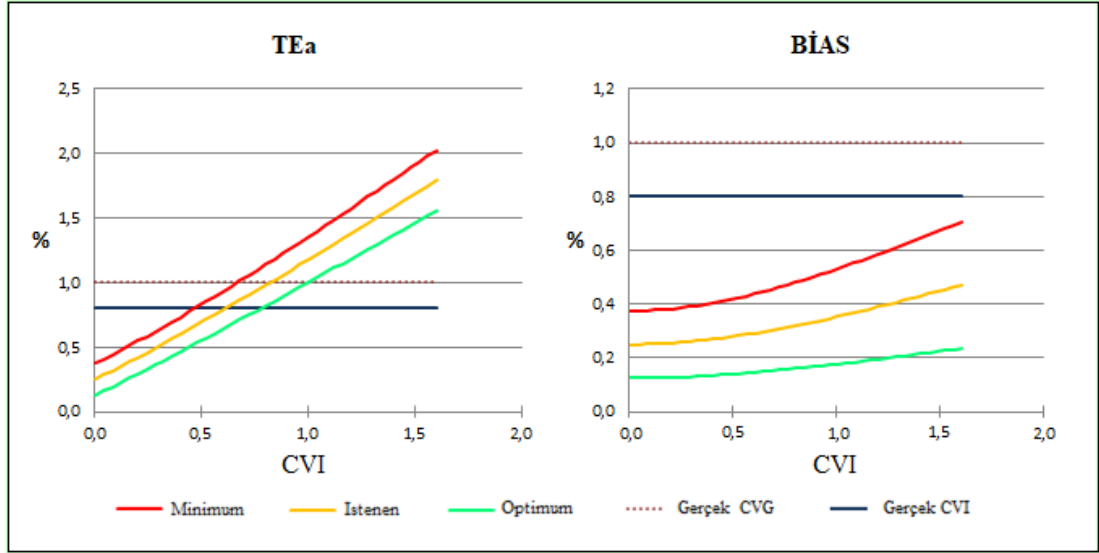
Kalsiyumun gerçek CVA ve CVI değerlerinin yüzde değişimlerine göre B, TEa, RCV değerleri hesaplanmış, daha sonra hedef CVA değerinin yüzde değişimine göre de RCV değeri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Kalsiyumun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelere göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri

Gerçek CVA %	CVI	CVA _{Hedef}	Gerçek CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		Hedef CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		B	TEa
			0,95	0,99	0,95	0,99		
5	0,0	0,0	2,5	3,3	0,1	0,2	1,7	1,8
25	0,2	0,1	2,6	3,4	0,7	0,9	1,7	1,9
50	0,5	0,2	2,8	3,7	1,4	1,8	1,7	2,1
75	0,7	0,3	3,1	4,1	2,1	2,8	1,7	2,3
100	0,9	0,5	3,5	4,6	2,8	3,7	1,7	2,5
125	1,1	0,6	4,0	5,3	3,5	4,6	1,7	2,7
150	1,4	0,7	4,5	5,9	4,2	5,5	1,8	2,9
175	1,6	0,8	5,0	6,6	4,9	6,4	1,8	3,1
195	1,8	0,9	5,5	7,2	5,4	7,2	1,8	3,2

4.3.2. Fosfor

Fosfor için optimum, istenen ve minimum TEa değerleri sırasıyla %0,8, %1,0 ve %1,1 olarak; B değerleri ise sırasıyla %0,2, %0,3 ve %0,5 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Fosfor için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği

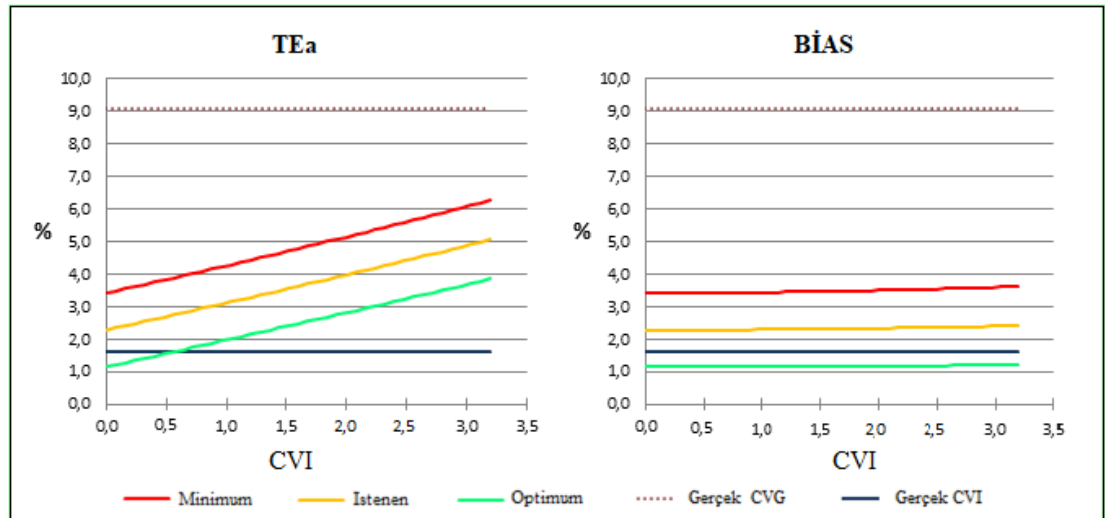
Fosforun gerçek CVA ve CVI değerlerinin yüzde değişimlerine göre B, TEa, RCV değerleri hesaplanmış, daha sonra hedef CVA değerinin yüzde değişimine göre de RCV değeri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Fosforun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelere göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri

Gerçek CVA %	CVI	CVA _{Hedef}	Gerçek CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		Hedef CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		B	TEa
			0,95	0,99	0,95	0,99		
5	0,0	0,0	4,4	5,8	0,1	0,2	0,3	0,3
25	0,2	0,1	4,5	5,9	0,6	0,8	0,3	0,4
50	0,4	0,2	4,6	6,0	1,2	1,6	0,3	0,6
75	0,6	0,3	4,7	6,2	1,9	2,4	0,3	0,8
100	0,8	0,4	5,0	6,5	2,5	3,3	0,3	1,0
125	1,0	0,5	5,2	6,9	3,1	4,1	0,4	1,2
150	1,2	0,6	5,5	7,3	3,7	4,9	0,4	1,4
175	1,4	0,7	5,9	7,8	4,3	5,7	0,4	1,6
195	1,6	0,8	6,2	8,2	4,8	6,4	0,5	1,8

4.3.3. Magnezyum

Magnezyum için optimum, istenen ve minimum TEa değerleri sırasıyla %2,5, %3,6 ve %4,8 olarak; B değerleri ise sırasıyla %1,2, %2,3 ve %3,5 olarak hesaplanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Magnezyum için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği

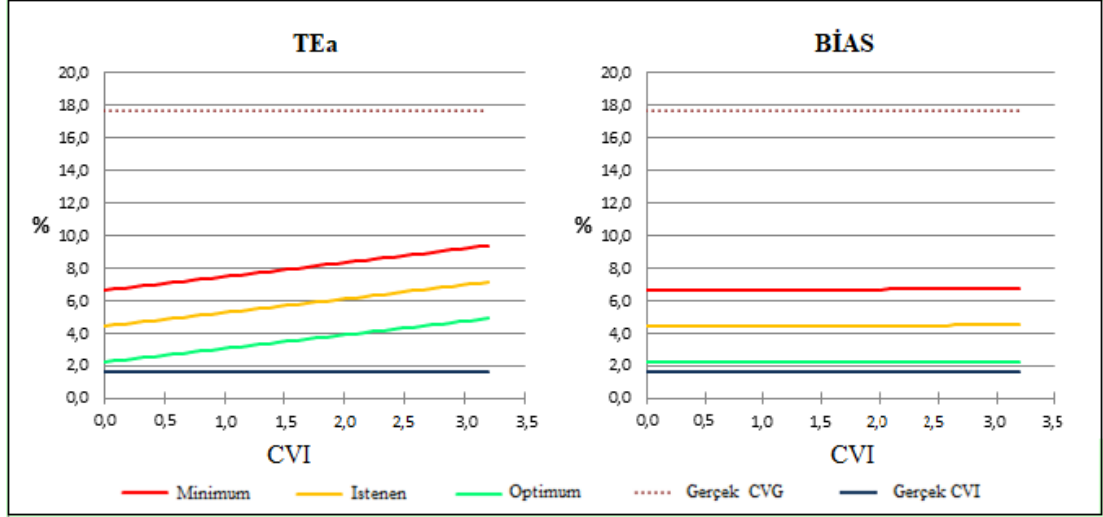
Magnezyumun gerçek CVA ve CVI değerlerinin yüzde değişimlerine göre B, TEa, RCV değerleri hesaplanmış, daha sonra hedef CVA değerinin yüzde değişimine göre de RCV değeri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Magnezyumun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelere göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri

Gerçek CVA %	CVI	CVA _{Hedef}	Gerçek CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		Hedef CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		B	TEa
			0,95	0,99	0,95	0,99		
			5	0,1	0,0	6,9		
25	0,4	0,2	7,0	9,2	1,2	1,6	2,3	2,6
50	0,8	0,4	7,3	9,6	2,5	3,3	2,3	2,9
75	1,2	0,6	7,7	10,1	3,7	4,9	2,3	3,3
100	1,6	0,8	8,2	10,8	5,0	6,5	2,3	3,6
125	2,0	1,0	8,9	11,7	6,2	8,2	2,3	4,0
150	2,4	1,2	9,6	12,6	7,4	9,8	2,4	4,3
175	2,8	1,4	10,4	13,7	8,7	11,4	2,4	4,7
195	3,1	1,6	11,1	14,6	9,7	12,7	2,4	5,0

4.3.4. Parathormon

Parathormon parametresi için optimum, istenen ve minimum TEa değerleri sırasıyla %3,6, %5,8 ve %8,0 olarak; B değerleri ise sırasıyla %2,2, %4,5 ve %6,7 olarak hesaplanmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. Parathormon için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği

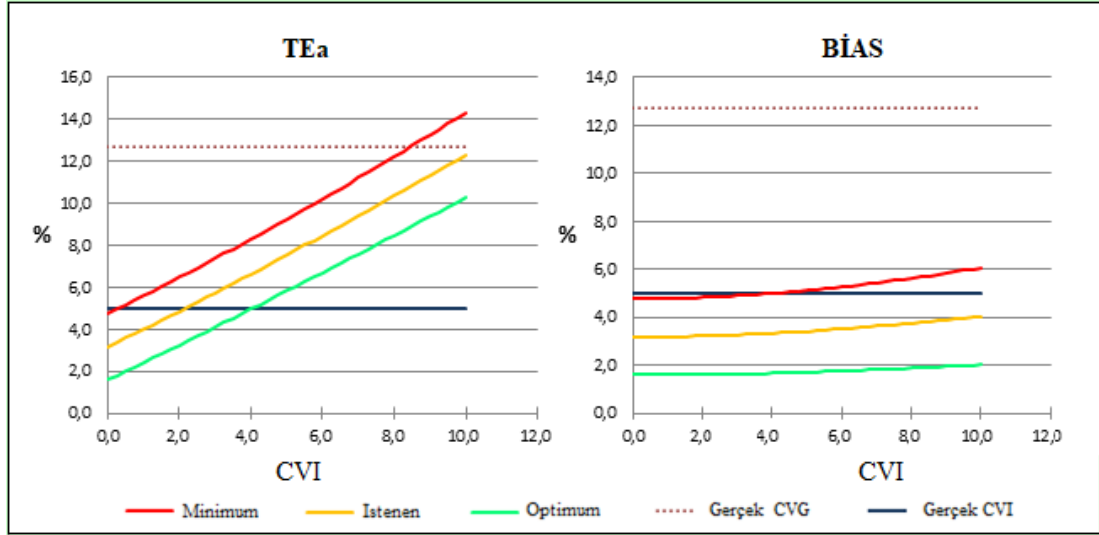
Parathormonun gerçek CVA ve CVI değerlerinin yüzde değişimlerine göre B, TEa, RCV değerleri hesaplanmış, daha sonra hedef CVA değerinin yüzde değişimine göre de RCV değeri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Parathormonun gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelerine göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri

Gerçek CVA %	CVI	CVA _{Hedef}	Gerçek CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		Hedef CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		B	TEa
			0,95	0,99	0,95	0,99		
5	0,1	0,0	13,6	17,9	0,2	0,3	4,4	4,5
25	0,4	0,2	13,6	17,9	1,2	1,6	4,4	4,8
50	0,8	0,4	13,8	18,1	2,5	3,3	4,4	5,1
75	1,2	0,6	14,0	18,4	3,7	4,9	4,4	5,4
100	1,6	0,8	14,3	18,8	5,0	6,5	4,4	5,8
125	2,0	1,0	14,7	19,3	6,2	8,2	4,5	6,1
150	2,4	1,2	15,1	19,9	7,4	9,8	4,5	6,4
175	2,8	1,4	15,6	20,6	8,7	11,4	4,5	6,8
195	3,1	1,6	16,1	21,2	9,7	12,7	4,5	7,1

4.3.5. 25(OH) Vitamin D

25(OH) Vitamin D için optimum, istenen ve minimum TEa değerleri sırasıyla %5,8, %7,6 ve %9,3 olarak; B değerleri ise sırasıyla %1,7, %3,4 ve %5,2 olarak hesaplanmıştır (Şekil 7).



Şekil 7. 25(OH) Vitamin D için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği

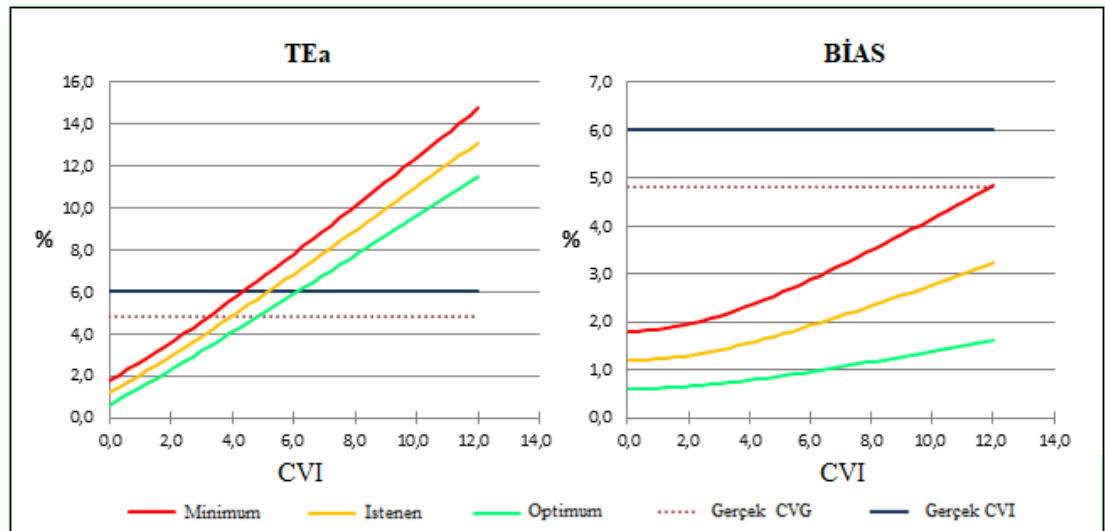
25(OH) Vitamin D'nin gerçek CVA ve CVI değerlerinin yüzde değişimlerine göre B, TEa, RCV değerleri hesaplanmış, daha sonra hedef CVA değerinin yüzde değişimine göre de RCV değeri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. 25(OH) Vitamin D'nin gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelere göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri

Gerçek CVA %	CVI	CVA _{Hedef}	Gerçek CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		Hedef CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		B	TEa
			0,95	0,99	0,95	0,99		
			5	0,3	0,1	24,4		
25	1,3	0,6	24,6	32,4	3,9	5,1	3,2	4,2
50	2,5	1,3	25,4	33,4	7,7	10,2	3,2	5,3
75	3,8	1,9	26,5	34,9	11,6	15,3	3,3	6,4
100	5,0	2,5	28,1	36,9	15,5	20,4	3,4	7,5
125	6,3	3,1	29,9	39,4	19,4	25,5	3,5	8,7
150	7,5	3,8	32,0	42,2	23,2	30,6	3,7	9,9
175	8,8	4,4	34,4	45,3	27,1	35,7	3,9	11,1
195	9,8	4,9	36,4	47,9	30,2	39,8	4,0	12,0

4.3.6. Kalsitonin

Kalsitonin için optimum, istenen ve minimum TEa değerleri sırasıyla %5,9, %6,9 ve %7,8 olarak; B değerleri ise sırasıyla %1,0, %1,9 ve %2,9 olarak hesaplanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Kalsitonin için toplam izin verilebilir hata ve Bias grafiği

Kalsitoninin gerçek CVA ve CVI değerlerinin yüzde değişimlerine göre B, TEa, RCV değerleri hesaplanmış, daha sonra hedef CVA değerinin yüzde değişimine göre de RCV değeri hesaplanmıştır. Elde edilen değerler Tablo 19’de verilmiştir.

Tablo 19. Kalsitoninin gerçek CVA ve hedef CVA yüzdelere göre RCV değerleri ile B ve TEa değerleri

Gerçek CVA %	CVI	CVA _{Hedef}	Gerçek CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		Hedef CVA Yüzdesine Göre RCV Değeri		B	TEa
			0,95	0,99	0,95	0,99		
			5	0,3	0,2	8,6		
25	1,5	0,8	9,5	12,6	4,6	6,1	1,3	2,5
50	3,0	1,5	12,0	15,7	9,3	12,2	1,4	3,9
75	4,5	2,3	15,1	19,9	13,9	18,4	1,6	5,4
100	6,0	3,0	18,7	24,6	18,6	24,5	1,9	6,9
125	7,5	3,8	22,5	29,6	23,2	30,6	2,2	8,4
150	9,0	4,5	26,4	34,7	27,9	36,7	2,6	10,0
175	10,5	5,3	30,3	39,9	32,5	42,8	2,9	11,5
195	11,7	5,9	33,5	44,2	36,3	47,7	3,2	12,8

4.3.1. BV İçin Bu Çalışmada Kullanılan Tüm Parametrelerin Analitik Kalite Hedefleri Doğrultusunda Birlikte Değerlendirmesi

Çalışılan tüm parametrelerin RCV, B, TEa, II, İmprezisyon için analitik kalite hedef değerleri ve iki yöntem arası izin verilebilen farklar sırasıyla tablo 20, 21, 22, 23, 24 ve 25’te sunulmuştur.

Tablo 20. Tüm parametrelere ait RCV değerleri

	RCV (%)			RCV (%)	
	%95	%99		%95	%99
Kalsiyum	3,5	4,6	Parathormon	14,3	18,8
Fosfor	5,0	6,5	25(OH)D	27,8	36,6
Magnezyum	8,0	10,5	Kalsitonin	18,7	24,6

Tablo 21. Tüm parametrelere ait Bias (B) değerleri

	B(%)		
	Minimum	İstenen	Optimum
Kalsiyum	0,9	1,7	2,6
Fosfor	0,2	0,3	0,5
Magnezyum	1,2	2,3	3,5
PTH	2,2	4,5	6,7
25(OH)D	1,7	3,4	5,2
Kalsitonin	1,0	1,9	2,9

Tablo 22. Tüm parametrelere ait TEa değerleri

	TEa(%)		
	Minimum	İstenen	Optimum
Kalsiyum	3,4	2,5	1,6
Fosfor	0,8	1,0	1,1
Magnezyum	2,5	3,6	4,8
PTH	3,6	5,8	8,0
25(OH)D	5,8	7,6	9,3
Kalsitonin	5,9	6,9	7,8

Tablo 23. Tüm parametrelere ait Bireysellik İndeksi (II) değerleri

II		II	
Kalsiyum	0,12	Parathormon	0,09
Fosfor	0,85	25(OH)D	0,39
Magnezyum	0,17	Kalsitonin	1,26

Tablo 24. Tüm parametrelerin impresizyon için analitik hedef değerleri

%		%	
Kalsiyum	0,45	Parathormon	0,8
Fosfor	0,4	25(OH)D	2,5
Magnezyum	0,8	Kalsitonin	3,0

Tablo 25. Tüm parametrelere ait iki yöntem arasında izin verilebilen fark

	% <		% <
Kalsiyum	0,30	Parathormon	0,53
Fosfor	0,26	25(OH)D	1,65
Magnezyum	0,53	Kalsitonin	1,98

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Birçok biyokimyasal ve hematolojik analit klinik kararın %70'ine katkı sağlayarak çeşitli hastalıkların tarama ve teşhisinde kullanılmaktadır. Bu analitlerin çoğu, yenidoğan, çocukluk, ergenlik, menopoza ve yaşlılık dönemi gibi yaşam döngüsünün kritik noktalarında önemli değişkenlikler göstermektedir (Lippi et al, 2006).

Aynı bireyden farklı zamanlarda ya da farklı bireylerden aynı zamanda alınan numunelerdeki ölçülen analitlerin konsantrasyon farklılıklarının temelinde iki kaynak vardır. Bunlar analitik varyasyon (CVA) ve biyolojik varyasyondur (BV) (Fraser 2001). CVA bir bireyde ölçülen tüm analitlerden elde edilen değerlerin farklı zamanlardaki farklı sonuçlarından yararlanılarak değerlendirilen, toplam varyasyona katkıda bulunan, impresizyon (I) ve bias (B) bileşenlerinden oluşan analiz işleminin doğasında yer alan varyasyondur (Menditto et al, 2007). BV ise bir bireyde her bir analitin homeostatik ayar noktasında izlenen rastgele dalgalanmalardır (Fraser 2017).

BV'un hayat boyu, öngörülebilir ve random varyasyon olmak üzere üç alt türü vardır ve bunların arasından en önemlisi random varyasyondur. Random biyolojik varyasyonun da bireyler arası biyolojik varyasyon (CVG) ve birey içi biyolojik varyasyon (CVI) olmak üzere iki bileşeni bulunmaktadır (Simundic et al, 2015).

CVI aynı bireyin homeostatik değeri çerçevesindeki, CVG ise farklı bireylerin homeostatik değerleri çerçevesindeki dalgalanmalardır (Aral 2009). CVI hesaplanırken yapılan ölçümlerin sayısı, frekansı, süresi ve toplam değerlendirilen birey sayısı gibi bir çok faktör sonuca etki etmektedir. Bu da herhangi bir analit için geniş aralıklarda CVI değerlerinin bulunmasına neden olmaktadır. Örneğin literatürde prostat spesifik antijen (PSA) için % 2,1 ile % 22,9 arasında değişen CVI değerleri mevcuttur (Söletormos et al, 2005) 2007 yılında yapılan bir çalışmada CVI'daki bu önemli değişiklikleri önceden belirleyebilmek için CVI'nın spesifik hastalığa sahip bireylerde de belirlenmesinin daha uygun olacağı ifade edilmiştir (Rico's et al, 2007).

CVI ve CVG değerleri kullanılarak referans değişim değeri (RCV) ve bireysellik indeksi (II) hesaplanabilir. RCV bir bireyden farklı zamanlarda elde edilen örneklerin seri ölçümleri yapıldıktan sonra elde edilen değerlerin tamamı referans aralığın içinde ya da dışında olsa dahi her bir değer arasındaki farkın klinik açıdan öneme sahip olup olmadığının belirlenmesinde kullanılmaktadır (Fraser 2001).

II ise CVI/CVG oranıyla elde edilmekte olup nüfusa dayalı referans aralığı kullanımının ne derece uygun olduğunu değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Ricos et al. 2009, Braga and Panteghini, 2016). $II > 1,4$ olması analitin düşük bireyselliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu analitler (örneğin; demir ve potasyum) için popülasyona dayalı referans aralığı kullanımının uygun olacağı belirtilmektedir. $II < 0,6$ olması ise analitin yüksek bireyselliğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu analitler (örneğin; üre, kreatinin, ALP) için popülasyona dayalı referans aralığı yerine RCV değerinin kullanımının daha yararlı olacağı vurgulanmaktadır. $0,6 > II > 1,4$ olması durumunda ise popülasyona dayalı referans aralığın dikkatli kullanılması veya değerlendirmenin hem RCV, hem de referans aralıklarına göre yapılması önerilmektedir (Fraser and Harris, 1989; Fraser 2004).

BV'ye ait verilerin türetilmesindeki güçlükler ve tanımlamalarda standart bir terminolojinin kullanılmaması, BV için bir veri tabanı ihtiyacını ortaya koymuş ve bu amaçla, bazı araştırmacılar tarafından mevcut BV verileri derlenip çeşitli kaynaklarda kullanıma sunulmuştur (Fraser 1992, Sebastián-Gámbaro et al. 1997, Fraser 1998).

Literatürdeki verilerin güvenilirliğinin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan, düzenli olarak güncellenen, her bir analit için mevcut değerler içeren bir veri tabanının, BV verilerini kullanacak laboratuvarlar için oldukça yararlı olacağı bildirilmiştir (Simundic et al, 2015). Bu hususta ilk olarak 1999 yılında Ricos ve ark. tarafından derlenen ve iki yılda bir güncellenen bir veri tabanı mevcuttur (Ricos et al, 1999).

Bu veri tabanının 8. baskısı 387 analit için en son 2014 yılında güncellenmiş olup sonraki güncellemelerin EFLM tarafından sunulacağı belirtilmiştir. Bu son güncelleme ile, 45 yeni analitin BV verileri veri tabanına dahil edilmiştir. Böylece serum, tam kan, plazma, idrar gibi vücut sıvılarındaki çeşitli analitler için güncellenen BV verilerine ve referans makalelerine “<https://www.westgard.com/biodatabase-2014-update.htm>” web adresinden ulaşılabilme imkanı mevcuttur (Minchinella et al, 2014).

Bu veri tabanında çalışmamızda yer alan parametrelerden kalsiyum (serumda) için 24, fosfor için (serumda) 17, magnezyum için (serumda) 9 , PTH için 2 (bir serum bir plazmada) yayın mevcutken, kalsitonin ve 25(OH) Vitamin D için ise şu ana kadar bildirilmiş bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu tez çalışması ile kalsiyum metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan 6 analitin (kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH, kalsitonin ve 25(OH) Vitamin D) biyolojik varyasyon verilerinin belirlenmesi, II ve RCV'nin hesaplanması ve böylece bu alandaki çalışmalara ve veri tabanına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Bu çalışma ile elde ettiğimiz kalsiyum, fosfor, magnezyum, PTH parametrelerine ait CVI, CVG, CVA, B, TEa değerleri veritabanında yer alan değerlerle birlikte tablo 26, 27, 28, 29 ve 30'da sunulmuştur. Ancak veritabanında bu parameterlerin tamamına ait minimum ve optimum CVI, CVG, CVA, B, TEa değerleri ile 25(OH) Vitamin D ve kalsitonin parametrelerine ait herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızın veri tabanına anlamlı katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Tablo 26. CVI değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması

	CVI					
	BV Veri Tabanı			Bizim Çalışmamız		
	Minimum	İstenen	Optimum	Kadın	Erkek	Toplam
Kalsiyum	1,9	2,1	-	0,69	1,07	0,88
Fosfor	-	8,15	8,15	0,57	1,09	0,83
Magnezyum	3,6	3,6	-	1,65	1,62	1,64
PTH	-	25,9	25,9	1,85	1,4	1,63
25(OH) D	-	-	-	5,18	4,89	5,03
Kalsitonin	-	-	-	10,34	1,19	6,04

Tablo 27. CVG değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması

	CVG					
	BV Veri Tabanı			Bizim Çalışmamız		
	Minimum	İstenen	Optimum	Kadın	Erkek	Toplam
Kalsiyum	2,8	2,5	-	7,1	0,29	6,94
Fosfor	-	10,8	10,8	4,66	6,74	0,97
Magnezyum	6,4	6,4	-	8,14	3,55	9,18
PTH	-	23,8	23,8	49,89	13,03	17,76
25(OH) D	-	-	-	18,42	0,23	12,72
Kalsitonin	-	-	-	1,5	0,12	4,79

Tablo 28. CVA değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması

	CVA			
	BV Veri Tabanı			Bizim Çalışmamız
	Minimum	İstenen	Optimum	Tüm Bireyler
Kalsiyum	1,4	1,05	-	0,95
Fosfor	-	4,08	2	1,65
Magnezyum	2,7	1,8	-	2,45
PTH	-	13	6,5	4,94
25(OH) D	-	-	-	8,76
Kalsitonin	-	-	-	3,09

Tablo 29. B değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması

	BİAS					
	BV Veri Tabanı			Bizim Çalışmamız		
	Minimum	İstenen	Optimum	Minimum	İstenen	Optimum
Kalsiyum	1,3	0,82	-	2,6	1,7	0,9
Fosfor	-	3,38	1,7	0,5	0,3	0,2
Magnezyum	2,8	1,8	-	3,5	2,3	1,2
PTH	-	8,8	4,4	6,7	4,5	2,2
25(OH) D	-	-	-	5,2	3,4	1,7
Kalsitonin	-	-	-	2,9	1,9	1,0

Tablo 30. TEa değerlerinin BV veri tabanı değerleri ile karşılaştırması

	TEa					
	BV Veri Tabanı			Bizim Çalışmamız		
	Minimum	İstenen	Optimum	Minimum	İstenen	Optimum
Kalsiyum	3,6	2,55	-	3,4	2,5	1,6
Fosfor	-	10,11	5,1	1,1	1,0	0,8
Magnezyum	7,2	4,8	-	4,8	3,6	2,5
PTH	-	30,2	15,1	8,0	5,8	3,6
25(OH) D	-	-	-	9,3	7,6	5,8
Kalsitonin	-	-	-	7,8	6,9	5,9

Çalışmamızda kalsiyum için II: 0,12, RCV: %3,5 olarak bulunmuştur. Bu verilere göre kalsiyum için hesaplanan II değeri <0,6 olduğundan popülasyona dayalı referans aralığı yerine RCV kullanımının daha uygun olabileceğini söyleyebiliriz.

Pineda-Tenor ve ark. (2013)'nın 80 ile 89 yaş aralığında 71 erkek ve 80 ila 92 yaş aralığındaki 64 kadın olmak üzere toplam 135 gönüllü bireyden birer hafta aralıklarla dört hafta süre ile numune alarak yaptıkları çalışmada kalsiyum, o-cresolphthalein complexone yöntemiyle Cobas 6000 (Roche Diagnostics, İspanya) analizöründe ölçülmüştür. Yapılan çalışmada erkek gönüllülerde II: 0,74, RCV: %8,4 kadın gönüllülerde ise II: 0,84, RCV: %9,7 olarak hesaplanmış olup, bireysellik indeksi

değeri hem popülasyona dayalı referans aralığının hem de RCV değeri kullanımının uygun olduğu 0,6-1,4 değerleri arasında tespit edilmiştir. Brescia ve ark. (2013)'nın 25(OH) Vitamin D, PTH, fosfor ve kalsiyum analitlerinin biyolojik varyasyonlarını araştırdıkları çalışmalarında; kalsiyum, Dimension®RxL (Siemens, Almanya) analizöründe kemilüminesans immünolojik yöntemle ölçülmüş olup II: 0,61 ve RCV: %9,4 olarak hesaplanmıştır (Tablo 31). Williams ve ark. (1978)'nin "Sağlıklı insanların zaman aralıklı çalışmalarında birey içi varyasyon II. serumdaki klinik kimyasal analit değerlerinin demografik gruplar arasındaki yaş ve cinsiyete göre farkları" adlı çalışmalarında ise 5 ila 12 hafta boyunca bir haftalık aralıklarla 18-35, 36-55, ≥ 56 yaş aralıklarında toplamda 1105 sağlıklı gönüllüde (477 kadın ve 628 erkek) kalsiyum, atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemiyle ölçülmüş ve II: 1,1 bulunmuştur (Tablo 31). Bu çalışmada da kalsiyum için bireysellik indeksi 0,6-1,4 arasında bulunarak hem popülasyona dayalı referans aralığı hem de RCV kullanımının uygun olabileceği gösterilmiştir.

Yaş arttıkça hemostatik mekanizmaların azaldığı, BV'un ise arttığı göz önünde bulundurulduğunda hesaplanacak olan bireysellik indeksi ve RCV değerlerinde farklılıklar kaçınılmaz olacaktır. Bununla birlikte birey sayısı, cinsiyetlere göre ayrı hesaplama yapılması ve ölçüm yöntemi farklılıkları da yapılan çalışmalar arasındaki sonuçların değişkenliğine büyük ölçüde katkı sağlayabilmektedir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda bulduğumuz kalsiyuma ait bireysellik indeksi (II)'nin daha önce yapılan çalışmalardan farklılıklarının sebebi çalışma gruplarında kullanılan gönüllü sayısı, ölçüm metodu ve ölçüm için kullanılan otoanalizörlerin farklılığı olabilir.

Çalışmamızda fosfor için II: 0,85, RCV: %5,0 olarak bulunmuştur. Bu veriler (bireysellik indeksi 0,6-1,4 arasında bulunduğu) fosfor için yapılacak değerlendirmede hem popülasyona dayalı referans aralığı hem de RCV kullanımının uygun olabileceğini göstermektedir.

Pineda-Tenor ve ark. (2013)'nin çalışmasında fosfor, phosphomolybdate UV yöntemiyle Cobas 6000 (Roche Diagnostics, İspanya) analizöründe ölçülmüş ve erkeklerde; II: 0,93, RCV: %23,4, kadınlarda ise II: 0,87, RCV: %20,8 bulunmuştur (Tablo 31). Williams ve ark. (1978) da yine aynı yöntemle ancak farklı analizörde

(Technicon Instruments Corp, USA) fosfor için II değerini 0,75 bulmuşlardır (Tablo 31). Bu her iki çalışma da bizim çalışmamızda kullandığımızdan farklı cihazlarla ancak aynı ölçüm yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalar olup her iki çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Brescia ve ark. (2013)'nın çalışmasında ise fosfor, Dimension®RxL (Siemens, Almanya) analizöründe kemilüminesans yöntemle ölçülmüş olup, II: 0,39 (<0,6) ve RCV: %29,0 olarak hesaplanmıştır. (Tablo 31). Bu araştırmacıların çalışmalarında bulunan II ve RCV değerlerinin bizim bulgularımızdan daha düşük olmasının nedeni olarak, kullandıkları analizörün farklılığının yanı sıra yöntemin de (kemilüminesans) tamamen farklı kategoride olmasından kaynaklanabileceği kanısındayız.

Magnezyum için çalışmamızda hesaplanan II 0,17 ve RCV ise %8,0 idi. Djurhuus ve ark. (1995)'nın 21-54 yaş arası 12 sağlıklı erkekte yaptıkları çalışmada magnezyum ölçümü, Perkin-Elmer (USA) analizöründe atomik absorpsiyon spektrofotometri yöntemiyle yapılmış ve II değeri 0,5 (<0,6) olarak hesaplanmıştır. Young ve ark. (1971)'nin “Sağlıklı bireylerde uzun süreli çalışmalarda serum bileşenlerinin biyolojik ve analitik varyasyonu” adlı araştırmasında da aynı ölçüm yöntemiyle II: 0,42 (<0,6) olarak tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da bizim çalışmamızdan farklı bir ölçüm yöntemi kullanılmış olmasına rağmen II sonuçlarının bizim sonucumuzla uyumlu olduğunu, dolayısıyla magnezyum sonuçlarının değerlendirilmesinde popölasyona dayalı referans aralığı yerine RCV kullanımının daha uygun olabileceğini ifade edebiliriz.

Williams ve ark. (1978)'nin yaptıkları araştırmada ise yine aynı yöntem (Atomik Absorpsiyon Spektrofotometri) kullanılmış olmasına rağmen hesaplanan II: 0,84'tür. Ancak bu araştırmacılar cinsiyetler arasında ayrı ayrı değerlendirmenin yanında gönüllüleri 18-35, 36-55, ≥56 yaş aralıklarında olmak üzere üç farklı grup altında incelemişlerdir. Böylece çalışmalarında cinsiyet ve yaşa göre tabakalı örneklem kullanmışlardır. Dolayısıyla bu araştırmacıların magnezyumla ilgili II sonuçlarının gerek bizim, gerekse daha önce yapılan başka çalışmaların sonuçlarından farklı çıkmasının nedeninin, seçilen bu örneklem çeşidinin farklılığından, kaynaklanabileceğini söyleyebiliriz (Tablo 31).

Çalışmamızda PTH için II: 0,09, RCV: %14,3 olarak bulunmuştur. Bu veriye göre PTH için $II < 0,6$ bulunduğundan PTH için popülasyona dayalı referans aralık yerine RCV kullanımının daha uygun olabileceğini söyleyebiliriz.

Brescia ve ark. (2013)'nin çalışmasında PTH, DiaSorin LIAISON (DiaSorin, Saluggia, İtalya) analizöründe kemilüminesans yöntemle ölçülmüş ve II: 0,66, RCV: %42,6 bulunmuştur (Tablo 31). Bizim çalışmamızda bulduğumuz bireysellik indeksi ile bu çalışmadaki değişkenliğin cihaz farkı kaynaklı olduğu düşünülebilir. Viljoen ve ark. (2008)'nin "Paratiroid hormon için biyolojik varyasyona dayalı analitik kalite hedefleri" adlı çalışmalarında 19-60 yaş arası 10 kadın 10 erkek 20 gönüllüde PTH, Beckman Access 2 (Beckman Coulter, UK) analizöründe yine kemilüminesans yöntemle ölçülmüş ve II: 0,58, RCV: %72 bulunmuştur (Tablo 31). Ankras-Tetteh ve ark. (2008)'nin "Serum Tiroid Hormonları, Paratiroid Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörünün Birey İçi Varyasyonu" adlı çalışmalarında ise görünürde sağlıklı 19-27 yaş arası 6 kadın 4 erkek toplam 10 gönüllüde PTH, Nichols Advantage System (Nichols Institute Diagnostics, USA) analizöründe sandviç immünotetik yöntemiyle ölçülmüş, II: 1,09, RCV: %37,3 bulunmuştur (Tablo 31).

Görüldüğü gibi PTH için II yönüyle bizim bulgumuz ($II < 0,6$), Viljoen ve ark. (2008)'nin bulgusuyla benzerlik gösterirken, diğer iki araştırma grubunun bulgularıyla ($II: 0,6-1,4$) farklılık göstermiştir. Bizim çalışmamızda PTH ölçümü için kullandığımız cihazla diğer çalışmalarda kullanılan cihazlar farklılık göstermekteydi. Ayrıca örnek sayımız ve seçim yöntemimiz de bir takım farklılıklar içeriyordu.

Çalışmamızda 25(OH) Vitamin D için II: 0,39, RCV: %27,8 olarak bulunmuştur. Her ne kadar BV veri tabanına dahil edilmemiş olsa da 25(OH) Vitamin D için literatürde birkaç çalışma mevcuttur. Brescia ve ark. (2013)'nin çalışmasında 25(OH) Vitamin D, DiaSorin LIAISON (DiaSorin, Saluggia, İtalya) analizöründe kemilüminesans yöntemle ölçülmüş ve II: 0,07, RCV: %18,0 bulunmuştur (Tablo 31). Ölçüm yöntemimiz aynı ancak kullanılan cihaz farklı olmasına rağmen II bulgumuz uyumludur. Viljoen ve ark. (2011)'nin "25-Vitamin D için Biyolojik Varyasyona Dayalı Analitik Kalite Hedefleri" adlı çalışmalarında ise görünürde

sağlıklı 19-60 yaş arası 10 kadın 10 erkek 20 gönüllüde 25(OH) Vitamin D, Trituruss (Grifols, UK) analizöründe yarışmalı enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçülmüş, II: 0,3, RCV: %38,4 bulunmuştur (Tablo 31). Bulduğumuz II değeri kullanılan cihaz ve ölçüm yöntemi farklı olmasına rağmen bu çalışmayla da uyumludur. Çalışmamız ve literatür verilerine dayanarak 25(OH) Vitamin D için $II < 0,6$ bulunduğundan popülasyona dayalı referans aralığı yerine RCV kullanımının daha uygun olabileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda kalsitonin için II: 1,26, RCV: %18,7 olarak bulunmuştur. Bu verilerle kalsitonin için hem popülasyona dayalı referans aralığı kullanımının hem de RCV kullanımının uygun olabileceğini söyleyebiliriz.

Literatürde kalsitonin için şu ana kadar yapılmış bir BV çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle bizim bulgularımız bu konuda kalsitonin için ilk bulgu niteliğindedir. Bunun nedeni materyal metod bölümünde de bahsettiğimiz gibi kalsitonin ölçümünde bizim de karşılaştığımız ölçüm cihazının/cihazlarının analitik duyarlılığının sağlıklı gönüllüler için yeterli seviyede olmaması olabilir (klinik tanıda kullanılan parametrelerin biyolojik sıvılardaki analit seviyelerinin hastalarda tespit edilmeğe odaklanılmasından/ayarlanmasından dolayı). Dolayısıyla kalsitonin için bizim bulgularımızla uyumlu olacak yada olmayacak kalsitonine ait II ve RCV gibi biyolojik varyasyon değerlerinin çalışılacağı başka araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Tablo 31’de bu araştırmada çalıştığımız parametrelerle literatürde yer alan çalışmaların sonuçları özetlenmiştir. Tablodan da görüleceği gibi II sonuçlarımız bazı parameterlerde (kalsiyum, magnezyum, PTH ve 25 (OH) Vitamin D) $< 0,6$; diğerlerinde (fosfor ve kalsitonin) ise 0,6–1,4 olarak bulunmuştur. Hiçbir parametrede II değeri $> 1,4$ olarak tespit edilmemiştir. Dolayısıyla ilk grupta yer alan parametreler için değerlendirmede popülasyona dayalı referans aralığı yerine RCV değerlerinin kullanımının, ikinci grupta yer alan parametrelerin değerlendirilmesinde ise hem popülasyona dayalı referans aralığı hem de RCV değerinin kullanımının uygun olacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo 31. BV verilerinin literatür ile karşılaştırması

CVA	CVI	CVG	II	RCV
KALSİYUM				
Bizim Çalışmamız				
0,95	1,7	6,67	0,12	3,5
Brescia ve ark. (2013)				
-	3,1	5,0	0,61	9,4
Pineda-Tenor ve ark. (2013)				
K: 1,0 E:1,0	K: 2,5 E:1,7	K: 2,9 E:2,3	K: 0,84 E:0,74	K: 9,7 E:8,4
Williams ve ark. (1978)				
-	6,9	6,5	1,1	--
FOSFOR				
Bizim Çalışmamız				
1,65	0,83	0,97	0,85	5,0
Brescia ve ark. (2013)				
-	10,1	26,2	0,39	29,0
Pineda-Tenor ve ark. (2013)				
K: 2,6 E:2,6	K: 7,0 E:8,1	K: 8,1 E:8,7	K: 0,87 E:0,93	K: 20,8 E:23,4
Williams ve ark. (1978)				
-	0,95	1,3	0,75	-
MAGNEZYUM				
Bizim Çalışmamız				
2,45	1,64	9,18	0,17	8,0
Djurhuus ve ark. (1995)				
1,2	3,2	7,4	0,50	-
Williams ve ark. (1978)				
-	3,8	4,5	0,84	-
Young ve ark. (1971)				
-	0,021	0,05	0,42	-
PARATHORMON				
Bizim Çalışmamız				
4,94	1,63	17,76	0,09	14,3
Brescia ve ark. (2013)				
-	14,8	22,4	0,66	42,6
Viljoen ve ark. (2008)				
3,3	25,3	43,4	0,58	72
Ankrah-Tetteh ve ark. (2008)				
5,0	25,9	23,8	1,09	37,3
25(OH) VİTAMİN D				
Bizim Çalışmamız				
8,76	5,037	12,72	0,39	27,8
Brescia ve ark. (2013)				
-	4,7	64,3	0,07	18,0
Viljoen ve ark. (2008)				
6,7	12,1	40,3	0,30	38,4

Sonuç olarak; çalışmamızda bir aylık periyotta 0. (başlangıç), 1., 7., 14. ve 28. günlerde 10 erkek ve 10 kadın olmak üzere toplam 20 sağlıklı gönüllüden beşer defa alınan numuneler günler arası analitik varyasyonu ortadan kaldırmak için tek bir analitik oturumda ikişer kez çalışıldı. Biyolojik varyasyon çalışma parametrelerinin her biri için farklı seviyelerdeki kontrol serumları da ikişer kez çalışıldı. Daha sonra bu sonuçlar ve değerlendirilen parameterlere ait hesaplanan aritmetik ortalama ve standart deviasyon değerleri de kullanılarak CVA, CVI ve CVG değerleri hesaplandı. Hesaplanan bu verilerden II ve RCV değerleri türetildi. Sonuçlar BV veritabanı ve literatür verileriyle birlikte değerlendirildi. Kalsiyum, magnezyum, PTH, 25(OH) Vitamin D için hesaplanan bireysellik indeksi, $II < 0,6$ olduğundan bu parametreler için popülasyona dayalı referans aralığı yerine RCV kullanımının; fosfor ve kalsitonin için ise hesaplanan bireysellik indeksi, $0,6-1,4$ aralığında olduğundan bu parametreler için hem popülasyona dayalı referans aralığı hem de RCV kullanımının uygun olabileceği düşünüldü.

Literatüre baktığımızda birçok analit için $II < 0,6$ iken çok azı için de $II > 1,4$ 'tür. Bu nedenle seri sonuçlar arasındaki değişimlerin değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans aralıkları çoğunlukla yeterli olamayabilmektedir. Çünkü tüm seri ölçüm sonuçları referans aralığı içinde olsa dahi ardışık iki ölçüm arasındaki değişim, birey için anlamlı olabilirken; referans aralığı dışında dahi tespit edilmiş bir sonucun ardışık iki ölçüm arasındaki değişimi ise o birey için klinik yönden anlam ifade etmeyebilir. Bu noktada hesaplanan RCV değerlerinin kullanımı laboratuvar uzmanlarının ve klinisyenlerin farklı zamanlarda alınan numunelerin ölçüm sonuçları arasındaki değişimleri, tedavinin takibi yahut hastalık prognozunun değerlendirilmesinde doğru yorum yapabilme ihtimalini artırabilmektedir. Bu sebeple test sonuçları raporlanırken referans aralıkları ile birlikte RCV değerlerinin de verilmesinin ve bununla birlikte laboratuvar bilgi sistemlerinin belirli bir analitin ardışık ölçüm değerleri arasındaki farkın o analit için belirlenmiş olan RCV değerini aşması halinde laboratuvar uzmanlarını ve klinisyenleri uyarabilir nitelikte olmasının, sonuçların doğru yorumlanmasında son derece faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

BV veri tabanında yer alan referans yayınlar incelendiğinde CVI ve CVG değerlerinin bir çok analitte ciddi farklılıklar gösterdiği göze çarpmaktadır. Bu farklılıkların en önemli sebepleri arasında; planlanan çalışma dizaynının, kullanılan yöntem özelliğinin ve istatistiksel analizlere farklı yaklaşımların bulunduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte hem çalışmamızda kullandığımız parametreler hem de diğer analitler için yaş, cinsiyet, ırk, hastalık gibi faktörlerin CVI değerlerini etkilemediği varsayılsa da referans aralıklar oluşturulurken sayılan bu faktörler için tabakalaşmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 25(OH) Vitamin D ve kalsitonin gibi birçok parametre için BV veritabanında veri bulunmadığı da göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamıza benzer şekilde veri tabanına katkı sağlayacak ve RCV kullanımının yaygınlaşmasına ışık tutacak daha kapsamlı başka çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Adam B, Ardiçoğlu Y. (2010). Klinik Biyokimya Analiz Metotları, Atlas Tıp Kitabevi. Ankara.
- Ankrah-Tetteh T1, Wijeratne S, Swaminathan R. (2008). Intraindividual variation in serum thyroid hormones, parathyroid hormone and insulin-like growth factor-1. *Ann Clin Biochem.* 45(Pt 2):167-9.
- Arabi A, Mahfoud Z, Zahed L, El-Onsi L, El-Hajj Fuleihan G. (2010). Effect of age, gender and calciotropic hormones on the relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density. *Eur J Clin Nutr.* 64(4):383-91.
- Aral H. (2009). Influence of preanalytical variables on test results. *İstanbul Med J.* 10(3):150-155.
- Bartoš V, Všíanský F, Kušnierová P.(2016). Analytical Properties of the Laboratory Method, Quality Control In: *Clinical Biochemistry*. Eds. Jaroslav Racek, Daniel Rajdl. 1st ed. Chapter 3, Karolinum Press, Prague.
- Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan Gel-H. (2013). Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermatoendocrinol.* 5(2):274-98.
- Biosca C, Ricós C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. (2001). Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem.* 47(12):2146-8.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. (2003). Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *Clin Chem.* 49(1):1-6.
- Braga F, Panteghini M. (2016). Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 53(5):313-25.

- Brescia V, Tampoia M, Cardinali R. (2013). Biological variability of serum 25-hydroxyvitamin D and other biomarkers in healthy subjects. *Lab Medicine*. 44(1):20-4.
- Burtis CA, Ashwood ER. (2012). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 5th ed. Elsevier Saunder, Philadelphia.
- Cerioti F, Hinzmann R, Panteghini M. (2009). Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem*. 46(1):8-17.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). (2010). Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline Fourth Edition. Wayne, PA.
- Coşar A, Gültepe M. (2013). Biyokimyasal Tetkikler ve Yanlış Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J Fam Med Special Topics* 4(3):102-6.
- Cox DR, Solomon PJ. (2003). Components of Variance. Boca Raton, Fla: Chapman & Hall/CRC.
- Dasgupta A, Sepulveda JL. (2013). Accurate Results in the Clinical Laboratory: A Guide to Error Detection and Correction. Tıbbi Laboratuvarda Doğru Sonuç: Hataların Tespiti ve Düzeltilmesi İçin Rehber. Çeviren: Turhan T. Palme Yayıncılık. Ankara.
- Djurhuus MS, Gram J, Petersen PH, Klitgaard NA, Bollerslev J, Beck-Nielsen H. (1995). Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand J Clin Lab Invest*. 55(6):549-58.
- Fraser CG. (1988). The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. *Arch Pathol Lab Med*. 112(4):404-15.
- Fraser CG. (1992). Biological variation in clinical chemistry. An update: Collated data, 1988-1991. *Arch Pathol Lab Med*. 116(9):916-23.
- Fraser CG. (1993). Databases for facilitating work on setting quality specifications: Biological variation. *Ups J Med Sci*. 98(3):415-6.
- Fraser CG. (1994). Data on biological variation: essential prerequisites for introducing new procedures? *Clin Chem*. 40(9):1671-3.
- Fraser CG. (2001). Biological Variation: From Principles to Practice. AACC Press. Washington, DC.

- Fraser CG. (2004). Inherent biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med.* 42(7):758-64.
- Fraser CG. (2017). Biological variation: a rapidly evolving aspect of laboratory medicine. *J Lab Precis Med.* 2:35.
- Fraser CG, Cummings ST, Wilkinson SP, Neville RG, Knox JD, Ho O, MacWalter RS. (1989). Biological variability of 26 clinical chemistry analytes in elderly people. *Clin Chem.* 35(5):783-6.
- Fraser CG, Harris EK. (1989). Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 27(5):409-37.
- Fuentes-Arderiu X, Ferrer-Masferrer M, González-Alba JM, Villarino-González MI, Arrimadas-Esteban E, Cabrero-Olivé D, Cándenas-Arroyo M, García-García D, García-Lario JV, Idoate-Cervantes I, León-López C, López-Lazareno N, Mar-Medina C, Martí-Marcet I, Mauri-Dot M, Pérez-Valero V, Reta-Manterola A, Sánchez-Eixeres MR. (2001). Multicentric reference values for some quantities measured with the Elecsys 2010 analyser. *Clin Chim Acta.* 304(1-2):143-6.
- Görmüş U. (2015). Laboratuvar Dünyası: Biyokimya, Mikrobiyoloji ve Moleküler Genetik Uygulamalarının Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Güner G, Tuncel P, Örmən M. Preanalitik Evrede Kalite Yönetimi İçinde: Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay ZF (Eds). Türk Biyokimya Derneği Yayınları, Ankara.
- Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 19;357(3):266-81.
- Iglesias Canadell N, Hyltoft Petersen P, Jensen E, Ricós C, Jørgensen PE. (2004). Reference change values and power functions. *Clin Chem Lab Med.* 42(4):415-22.
- International Organization for Standardization (ISO). (1994). Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. 5725-1.
- Lacher DA, Hughes JP, Carroll MD. (2010). Biological variation of laboratory analytes based on the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Natl Health Stat Report.* 1;(21):1-7.

- Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, Plebani M. (2006). Preanalytical variability: The dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 44(4):358-65.
- Lippi G, Guidi GC. (2007). Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med.* 45(6):720-7.
- Lippi G, Chance JJ, Church S, Dazzi P, Fontana R, Giavarina D, Grankvist K, Huisman W, Kouri T, Palicka V, Plebani M, Puro V, Salvagno GL, Sandberg S, Sikaris K, Watson I, Stankovic AK, Simundic AM. (2011). Preanalytical quality improvement: From dream to reality. *Clin Chem Lab Med.* 49(7):1113-26.
- Lips P. (2010). Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 121(1-2):297-300.
- Maheswari N. (2017). *Clinical Biochemistry*. 2nded. Jaypee Brothers Medical Publishers, New Delhi.
- Menditto A, Patriarca M, Magnusson B. (2007). Understanding the meaning of accuracy, trueness and precision. *Accred Qual Assur.* 12(1),45-47.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group.(2009). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 20(11):1807-20.
- O'Keane MP, Cunningham SK. (2006). Evaluation of three different specimen types (serum, plasma lithium heparin and serum gel separator) for analysis of certain analytes: Clinical significance of differences in results and efficiency in use. *Clin Chem Lab Med.* 44(5):662-8.
- Ozturk OG, Paydas S, Balal M, Sahin G, Karacor ED, Ariyurek SY, Yaman A. (2013). Biological variations of some analytes in renal posttransplant patients: a different way to assess routine parameters. *J Clin Lab Anal.* 27(6):438-43.
- Petitclerc C. (2004). Normality: The unreachable star? *Clin Chem Lab Med.* 42(7):698-701.

- Pineda-Tenor D, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Rodelgo-Jiménez L, Ramos-Corral R, Recio-Montealegre A, Reus MG. (2013). Biological variation and reference change values of common clinical chemistry and haematologic laboratory analytes in the elderly population. *Clin Chem Lab Med.* 51(4):851-62.
- Plebani M, Carraro P. (1997). Mistakes in a stat laboratory: Types and frequency. *Clin Chem.* 43(8-1):1348-51.
- Queraltó JM. (2004). Intraindividual reference values. *Clin Chem Lab Med.* 42(7):765-77.
- Ricós C, Jiménez CV, Hernández A, Simón M, Perich C, Alvarez V, Minchinela J, Maciá M. (1994). Biological variation in urine samples used for analyte measurements. *Clin Chem* 40(3):472-7.
- Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, Minchinela J, Perich C, Simón M. (1999). Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest.* 59(7):491-500.
- Ricós C, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Iglesias N, Jiménez CV, Minchinela J, Perich C, Simón M, Doménech M, Álvarez V. (2004). The reference change value: A proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest.* 64(3):175-84.
- Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A, Perich C, Minchinela J, Alvarez V, Doménech MV, Jiménez CV, Biosca C, Tena R. (2007). Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem.* 44(4):343-66.
- Ricós C, Perich C, Minchinella J, Álvarez V, Simón M, Biosca C, Doménech M, Fernández P, Jiménez CV, Garcia-Lario JV, Cava F. (2009). Application of biological variation -a review. *Biochemia Medica.* 19(3):250-9.
- Røraas T, Petersen PH, Sandberg S. (2012). Confidence intervals and power calculations for within-person biological variation: effect of analytical imprecision, number of replicates, number of samples, and number of individuals. *Clin Chem.* 58(9):1306-13.

- Sebastián-Gámbaro MA, Lirón-Hernández FJ, Fuentes-Arderiu X. (1997). Intra- and inter-individual biological variability data bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 35(11):845-52.
- Simundic AM, Kackov S, Miler M, Fraser CG, Petersen PH. (2015). Terms and symbols used in studies on biological variation: The need for harmonization. *Clin Chem.* 61(2):438-9.
- Skendzel LP. (1978). How physicians use laboratory tests. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 13;239(11):1077-80.
- Solberg HE. (1994). Using a hospitalized population to establish reference intervals: pros and cons. *Clin Chem.* 40(12):2205-6.
- Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H. (2005). Biological variation of total prostate-specific antigen: A survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem.* 51(8):1342-51.
- Švagera Z, Šigutová R. (2016). Pre-Analytical Effects on Laboratory Examinations In: *Clinical Biochemistry*. Eds. Jaroslav Racek, Daniel Rajdl. 1st ed. Chapter 1, Karolinum Press, Prague.
- Şenel F. (2008). Biyolojik Saat. *Bilim ve Teknik Dergisi*, Tübitak, Ankara.
- Turhan B, Çalık BT, Demirin H. (2010). Kanıta dayalı tıp laboratuvar testleri ve preanalitik değişkenler. *Konuralp Tıp Dergisi.* 2(3):29-33.
- Vickers AJ, Lilja H. (2009). Cutpoints in clinical chemistry: Time for fundamental reassessment. *Clin Chem.* 55(1):15-7.
- Viljoen A, Singh DK, Twomey PJ, Farrington K. (2008). Analytical quality goals for parathyroid hormone based on biological variation. *Clin Chem Lab Med.* 46(10):1438-42.
- Viljoen A, Singh DK, Farrington K, Twomey PJ. (2011). Analytical quality goals for 25-vitamin D based on biological variation. *J Clin Lab Anal.* 25(2):130-3.

- Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenput L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anneli P, de Boer IH, Mangino M, Kato B, Smyth DJ, Booth SL, Jacques PF, Burke GL, Goodarzi M, Cheung CL, Wolf M, Rice K, Goltzman D, Hidiroglou N, Ladouceur M, Wareham NJ, Hocking LJ, Hart D, Arden NK, Cooper C, Malik S, Fraser WD, Hartikainen AL, Zhai G, Macdonald HM, Forouhi NG, Loos RJ, Reid DM, Hakim A, Dennison E, Liu Y, Power C, Stevens HE, Jaana L, Vasani RS, Soranzo N, Bojunga J, Psaty BM, Lorentzon M, Foroud T, Harris TB, Hofman A, Jansson JO, Cauley JA, Uitterlinden AG, Gibson Q, Järvelin MR, Karasik D, Siscovick DS, Econs MJ, Kritchevsky SB, Florez JC, Todd JA, Dupuis J, Hyppönen E, Spector TD. (2010). Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 17;376(9736):180-8.
- Williams GZ, Widdowson GM, Penton J. (1978). Individual character of variation in time-series studies of healthy people: II. Differences in values for clinical chemical analytes in serum among demographic groups, by age and sex. *Clin Chem*. 24(2):313-20.
- Williamson MA, Snyder LM. (2011). Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests. Wallach'ın Tanıda Laboratuvar Testlerinin Yorumlanması, Çeviren: Ulakoğlu EZ, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Wu AHB (2011). Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Kılavuzu, Çeviren: Emerk K, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Yılmaz FM, Kırıl S, Boğdaycıoğlu N, Uysal S. (2013). An underestimated preanalytical error source: Centrifuge temperature. *Turk J Biochem*. 38(3):356-59.
- Young DS, Harris EK, Cotlove E. (1971). Biological and Analytic Components of Variation in Long-Term Studies of Serum Constituents in Normal Subjects. *Clin Chem*. 17(5):403-10.

EKLER

Ek-1. Araştırma Öncesi Gönüllü Değerlendirme Formu

Cinsiyet:	Doğum Tarihi:			
Kilo:	Boy:	VKİ:		
			Evet	Hayır
Alkol kullanıyor musunuz?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sigara kullanıyor musunuz?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Düzenli fiziksel aktivite/egzersiz yapıyor musunuz?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Herhangi bir sebeple özel bir diyet uyguluyor musunuz?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Son 3 ay içinde herhangi bir nedenle kan verdiniz mi?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Son 6 ay içinde herhangi bir nedenle hastanede yattınız mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Düşük yada yüksek tansiyon hastalığınız var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Düzenli kullandığınız ilaçlar var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Şu an herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gıda takviyesi / vitamin desteği alıyor musunuz?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Son 6 içinde yaşanmış kemik kırığı öykünüz var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Yakın akrabalarınızda (anne, baba, kardeş)				
kanser hastası olan var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
kalp ve damar hastalığı olan var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
böbrek hastalığı olan var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
şeker hastalığı olan var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
karaciğer hastalığı olan var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
tiroid hastalığı olan var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
kemik hastalığı olan var mı?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kadınlar için				
menstrüel periyodlarınız düzenli midir?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
oral kontraseptif kullanıyor musunuz?			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Ek-2. Numune Alımı Öncesi Gönüllü Değerlendirme Formu

Tarih:..... En son yemek yediğiniz saat:.....

Son 48 saat içinde alkol aldınız mı? Evet Hayır

Evet ise; ne zaman, ne kadar ve ne aldınız?.....

Son 5 gün içerisinde sigara içtiniz mi? Evet Hayır

Evet ise; son sigarayı ne zaman içtiniz?.....

En son kan verdikten sonra özel bir diyet uyguladınız mı? Evet Hayır

Evet ise açıklayınız:.....

En son kan verdikten sonra farklı/özel bir yemek yediniz mi? Evet Hayır

Evet ise açıklayınız:.....

En son numuneyi verikten şu ana kadar hiç hastalık geçirdiniz mi? Evet Hayır

Evet ise açıklayınız:.....

Herhangi bir ilaç kullandınız mı yada vitamin takviyesi aldınız mı? Evet Hayır

Evet ise; ne ve ne sıklıkla kullandınız?.....

En son numuneyi verdikten sonraki bir hafta içinde herhangi bir fiziksel aktivite de bulundunuz mu? Evet Hayır

Evet ise açıklayınız:.....

Kadınlar için: son menstrual periyodunuz ne zamandı?

Numune alım saati:.....

Ek-3. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalsiyum Metabolizmasının Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametrelerde Bireysellik İndeksi ve Referans Değişim Değerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Korucuk/ SAKARYA
	TELEFON	0264 295 31 29
	FAKS	0264 295 66 29
	E-POSTA	yuceld@sakarya.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz.					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

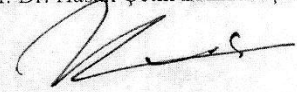
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalsiyum Metabolizmasının Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametrelerde Bireysellik İndeksi ve Referans Değişim Değerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

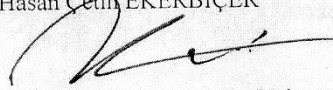
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	31.08.2018	0.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	31.08.2018	0.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU tarafından ıslak imzalı				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	İlaç dışı klinik araştırma üst başvurusu, ilaç dışı klinik araştırma başvuru formu, Akış şeması, Hastane yönetici onayı, Araştırma Protokolü, BGOF, Araştırmanın yayın amaçlı olduğuna dair belge, Araştırmanın akademik amaçlı olacağına dair belge, Sorumluluk paylaşım belgesi, Bütçe formu, Özgeçmişler, literatür				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 4	Tarih: 12.09.2018					
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.							
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							

duyulu .

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER



Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalsiyum Metabolizmasının Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametrelerde Bireysellik İndeksi ve Referans Değişim Değerinin Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	YOK

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER (Başkan)	Halk Sağlığı	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ünal ERKORKMAZ (Başkan Yardımcısı)	Biyostatistik	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. İhsan USLAN (Bilgilendirmeden Sorumlu Başkan Yardımcısı)	Gastroenteroloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. A. Serhan CEVRIOĞLU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÜVEN	KBB Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öner ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Pelin TANYERİ	Tıbbi Farmakoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ	Enfeksiyon Hastalıkları	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Cemil BİLİR	Tıbbi Onkoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Derya GÜZEL	Fizyoloji	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Osman Necmettin ŞAFAK	Deontoloji	Beyhekim Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Necattin FIRAT	Genel Cerrah	SEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Avukat Arda GİRGİN	Hukuk	ABG Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Efrahim FİNDİK	Şef	Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler:

Adı-Soyadı: Nagehan Esra AYDIN

Doğum yeri ve tarihi: Elazığ/24.05.1987

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi/0 (264) 295 66 30

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Tıpta Uzmanlık, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi

Biyokimya Bölümü

Lisans, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru): Tabip, Asistan Doktor,

Araştırma Görevlisi

IV- Mesleki Deneyimi:

Elazığ Kovancılar İlçe Devlet Hastanesi / Tabip

İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Asistan Doktor

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı/ Araştırma

Görevlisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları: Aydın A, Atadağ Y, Öksüz A, Kaya D, Aydın NE. Comparison of the effects of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on diabetic development risks on Hba1c levels: A retrospective study. J Surg Med 2017;1(1):1-4

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler