



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI BİREYLERDE SABAH İLK İDRAR ÖRNEĞİNDE İDRAR
ANALİTLERİNİN BİREY İÇİ VE BİREYLER ARASI BİYOLOJİK VARYASYONU**

Dr. Dilara Elif BİLDİRİCİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

VAN-2023



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

SAĞLIKLI BİREYLERDE SABAH İLK İDRAR ÖRNEĞİNDE İDRAR
ANALİTLERİNİN BİREY İÇİ VE BİREYLER ARASI BİYOLOJİK VARYASYONU

Dr. Dilara Elif BİLDİRİCİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI
Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim AKBAY
Doç. Dr. Hamit Hakan ALP

“Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından TTU-2022-10293 kodlu proje olarak desteklenmiştir.”

VAN-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR	VIII
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Toplam Test Süreci.....	3
2.2. Varyasyon ve Varyasyon Kaynakları	4
2.2.1. Preanalitik Varyasyon	4
2.2.2. Analitik Varyasyon (CV _A)	8
2.2.3. Biyolojik Varyasyon (BV).....	12
2.3. Biyolojik Varyasyonun Belirlenmesi	13
2.3.1. Biyolojik Varyasyon Çalışması için Bireylerin Seçimi	13
2.3.2. Numune Alımı ve Depolama.....	14
2.3.3. Numune Analizi	14
2.3.4. İstatiksel Analiz	14
2.4. Analitik Performans Spesifikasyonları.....	16
2.4.1. Biyolojik Varyasyona Dayalı Analitik Performans Spesifikasyonları	18
2.5. Referans Değişim Değeri (RDD)	21
2.6. Bireysellik İndeksi (Index of Individuality, BI)	23
2.7. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları	24
2.8. Böbrek Fonksiyon Testleri.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38

3.1.	Çalışma Grubu ve Gönüllü Seçimi.....	38
3.2.	Katılımcı Yaş Ortalaması ve Aralıkları.....	39
3.3.	Çalışmanın Gücü ve Süresi, Numune Türü, Sayısı ve Toplama Aralığı	39
3.4.	Örneklerin Toplanması, Hazırlanması ve Saklanması	39
3.5.	Örneklerin Analizi.....	40
3.6.	Testlerin Ölçüm Yöntemleri	40
3.7.	İstatistiksel Analiz.....	42
4.	BULGULAR.....	45
4.1.	Sabah İlk İdrar Analitlerinin Değerlendirilmesi	45
4.1.1.	Verilerin Dağılımının Değerlendirilmesi ve Analitik, Birey İçi ve Bireyler Arası Biyolojik Varyasyonlarının Hesaplanması.....	45
4.1.2.	Analitlerin Bireylerdeki Dağılım ve Ortalama Değer Grafikleri	49
4.2.	Sabah İlk İdrar Analit/Kreatinin Oranlarının Değerlendirilmesi	53
4.2.1.	Verilerin Dağılımının Değerlendirilmesi ve Analitik, Birey İçi ve Bireyler Arası Biyolojik Varyasyonlarının Hesaplanması.....	53
4.2.2.	Analit/Kreatinin Oranlarının Bireylerdeki Dağılım ve Ortalama Değer Grafikleri	56
4.3.	Sabah İlk İdrar Analitleri İçin Analitik Performans Spesifikasyonları.....	60
4.4.	Sabah İlk İdrar Analit/Kreatinin Oranları İçin Analitik Performans Spesifikasyonları.....	61
4.5.	Sabah İlk İdrar Analitleri İçin Referans Değişim Değeri (RDD) ve Bireysellik İndeksi (BI) Hesaplanması.....	62
4.6.	Sabah İlk İdrar Analit/Kreatinin Oranları İçin Referans Değişim Değeri (RDD) ve Bireysellik İndeksi (BI) Hesaplanması.....	62
4.7.	Homeostatik Ayar Noktasına Ulaşmak İçin Gerekli Numune Sayısı	63
5.	TARTIŞMA	65
5.1.	Albümin ve Total Protein BV Verilerinin Değerlendirilmesi.....	66
5.2.	İdrar Analit Konsantrasyonlarının BV Verilerinin Değerlendirilmesi	67

5.2.1.	Kreatinin BV Verilerinin Değerlendirilmesi	67
5.2.2.	Üre BV Verilerinin Değerlendirilmesi.....	68
5.2.3.	Ürik Asit BV Verilerinin Değerlendirilmesi	69
5.2.4.	Amilaz BV Verilerinin Değerlendirilmesi	70
5.2.5.	Kalsiyum BV Verilerinin Değerlendirilmesi.....	71
5.2.6.	Sodyum BV Verilerinin Değerlendirilmesi	72
5.2.7.	Potasyum BV Verilerinin Değerlendirilmesi	73
5.3.	İdrar Analit/Kreatinin Oranlarının BV Verilerinin Değerlendirilmesi	74
5.3.1.	İdrar Üre/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi	74
5.3.2.	İdrar Ürik Asit/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi	75
5.3.3.	İdrar Amilaz/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi	75
5.3.4.	İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi	76
5.3.5.	İdrar Sodyum/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi.....	77
5.3.6.	İdrar Potasyum/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi	78
6.	SONUÇ.....	80
7.	KAYNAKLAR	82
	ÖZGEÇMİŞ.....	90
	EKLER.....	91

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin her aşamasında ilgi ve anlayışla bana yol gösteren değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Hamit Hakan ALP'e,

Eğitimime büyük katkı sağlayan, her konuda üzerimde emeği olan danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim AKBAY'a ve asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan sayın hocam Doç. Dr. Zübeyir HUYUT'a,

Asistanlığımın ilk yılında İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda geçirdiğim süre boyunca bana her konuda destek olan, canım hocam Prof. Dr. Alev KURAL'a, değerli hocam Prof. Dr. Nilgün IŞIKSAÇAN'a, laboratuvar ortamına kolayca alışmamı sağlayan, hastane dışında da her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Şehide BAZ'a, birlikte çalışma şansı bulduğum bana metabolizma laboratuvarını sevdiren ve öğreten Uzm. Dr. Soner ERDİN'e, değerli büyüklerim Uzm. Dr. Zeynep Levent ÇIRAKLI, Uzm. Dr. Yüksel Gülen ÇİÇEK, Uzm. Dr. Duygu TEKSÖZ, Uzm. Dr. Şebnem TEKİN NEİJMAN, Uzm. Dr. Mehmet Zahit ÇIRACI ve birlikte güzel zaman geçirdiğim tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimin yazılma aşamasında madden ve manen yanımda olan arkadaşlarım Dr. Ayşe Mübine TÜRKMEN ve Dr. Ceyda KARALI KORKMAZ'a,

Beraber görev yaptığımız değerli asistan doktor arkadaşlarıma, özveriyle çalışan ve tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Tezimde büyük katkısı olan, sabırla her hafta numune veren gönüllülerime,

Ve hayatımın her anında yanımda olan, sevgi, güven ve destekleriyle bugüne gelmemi sağlayan, haklarını asla ödeyemeyeceğim anneme ve babama, canım kardeşlerim Arif Emre ve Zeynep Ravza'ya

Sonsuz teşekkür ederim.

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Preanalitik değişkenler (5, 6).	8
Tablo 2. Biyolojik varyasyon verilerinin klinik kullanımı (4).	13
Tablo 3. BV çalışması için birey seçiminde dışlama kriterleri (23).	13
Tablo 4. Bazı analitler için önerilen analitik performans spesifikasyon modelleri (28-30). ...	17
Tablo 5. Böbreklerin fonksiyonları (43).	25
Tablo 6. Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların yaş aralıkları ve yaş ortalamaları.	39
Tablo 7. Sabah ilk idrar analitleri için hesaplanan ortalama değerler, CV_A , CV_I ve CV_G değerleri.	47
Tablo 8. Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için hesaplanan ortalama değerler, CV_A , CV_I ve CV_G değerleri.	55
Tablo 9. Sabah ilk idrar analitleri için analitik performans spesifikasyonları.	60
Tablo 10. Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için analitik performans spesifikasyonları.	61
Tablo 11. Sabah ilk idrar analitleri için RDD ve BI değerleri.	62
Tablo 12. Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için RDD ve BI değerleri.	63
Tablo 13. %95 güven aralığında, %5, 10 ve 20 olasılıkla homeostatik ayar noktasına ulaşmak için gerekli numune sayısı.	64
Tablo 14. İdrar kreatinin için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	68
Tablo 15. İdrar üre için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	69
Tablo 16. İdrar ürik asit için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	70
Tablo 17. İdrar amilaz için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	71
Tablo 18. İdrar kalsiyum için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	72
Tablo 19. İdrar sodyum için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	73
Tablo 20. İdrar potasyum için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	74
Tablo 21. İdrar amilaz/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	76
Tablo 22. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	77
Tablo 23. İdrar sodyum/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	78
Tablo 24. İdrar potasyum/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Doğruluk ve prezisyon arasındaki ilişki.	10
Şekil 2. Toplam analitik hata, bias, imprecizyon ilişkisi (2).	11
Şekil 3. Analitik performans spesifikasyon modelleri için iş akışı (28).	17
Şekil 4. Bireysellik indeksinin kullanımı (40).	23
Şekil 5. Böbreğin yapısı.	24
Şekil 6. Nefronun yapısı.	25
Şekil 7. Üre döngüsü.	29
Şekil 8. Ürik asit oluşumu.	30
Şekil 9. Kreatinin konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	49
Şekil 10. Üre konsantrasyonlarının (g/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	50
Şekil 11. Ürik asit konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	50
Şekil 12. Total protein konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	51
Şekil 13. Amilaz konsantrasyonlarının (U/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	51
Şekil 14. Kalsiyum konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	52
Şekil 15. Sodyum konsantrasyonlarının (mmol/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	52
Şekil 16. Potasyum konsantrasyonlarının (mmol/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	53
Şekil 17. Üre/kreatinin oranlarının (g/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	56
Şekil 18. Ürik asit/kreatinin oranlarının (mg/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	57
Şekil 19. Total protein/kreatinin oranlarının (mg/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	57
Şekil 20. Amilaz/kreatinin oranlarının (U/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.	58

Şekil 21. Kalsiyum/kreatinin oranlarının (mg/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.....	58
Şekil 22. Sodyum/kreatinin oranlarının (mmol/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.....	59
Şekil 23. Potasyum/kreatinin oranlarının (mmol/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.....	59



SİMGELER ve KISALTMALAR

AAS: Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi

ADH: Antidiüretik Hormon

AKO: Albümin-Kreatinin Oranı

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

APS: Analitik Performans Spesifikasyonları

aPTT: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamani (Activated Partial Thromboplastin Time)

AST: Aspartat Aminotransferaz

BA: Bias

BI: Bireysellik İndeksi

BIVAC: The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BUN: Kan Üre Nitrojeni (Blood Urea Nitrogen)

BV: Biyolojik Varyasyon

Ca⁺²: Kalsiyum

CK: Kreatin Kinaz

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Cl⁻: Klor

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments

CRP: C-Reaktif Protein

CV: Varyasyon Katsayısı (Coefficient of Variation)

CV_A: Analitik varyasyon

CV_G: Bireyler Arası Biyolojik Varyasyon

CV_I: Birey İçi Biyolojik Varyasyon

CV_P: Preanalitik Varyasyon

CV_T: Total Varyasyon

Da: Dalton

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EFLM: European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

g: Gram

GA: Güven Aralığı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı (Glomerular Filtration Rate)

GGT: Gama-Glutamil Transferaz

GLDH: Glutamat Dehidrojenaz

HBV: Hepatit B Virüsü

HCl: Hidroklorik asit

HCV: Hepatit C Virüsü

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High Density Lipoprotein)

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

HPLC: Yüksek Basıncılı/Performanslı Sıvı Kromatografisi (High Pressure/Performance Liquid Chromatography)

IDMS: İzotop Dilüsyon Kütle Spektrometresi (Isotope Dilution Mass Spectrometry)

IgA: İmmünoglobülin A

IgG: İmmünoglobülin G

IgM: İmmünoglobülin M

IL-6: İnterlökin-6

ISE: İyon Selektif Elektrot (Ion Selective Electrode)

ISO: Uluslararası Standardizasyon Organizasyonu (International Organization for Standardization)

K⁺: Potasyum

LBYS: Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

Ln: Logaritm Natural

MCV: Ortalama Hücre Hacmi (Mean Corpuscular Volume)

MU: Ölçüm Belirsizliği (Measurement Uncertainty)

Na⁺: Sodyum

NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotit

NHSPs: the Number of Samples Required to Estimate the Homeostatic Set Points

NO: Nitrik Oksit

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PKO: Total Protein-Kreatinin Oranı

PSA: Prostat Spesifik Antijen

PT: Protrombin Zamanı (Protrombin Time)

PTH: Parathormon

RCPA: The Royal College of Pathologists of Australasia

RDD: Referans Değişim Değeri

SD: Standart Sapma (Standard Deviation)

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TEa: İzin Verilen Toplam Hata

TSH: Tiroit Stimulan Hormon

TTS: Toplam Test Süreci

VLDL: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Very Low Density Lipoprotein)

WG-BV: EFLM Working Group: Biological Variation



ÖZET

SAĞLIKLI BİREYLERDE SABAH İLK İDRAR ÖRNEĞİNDE İDRAR ANALİTLERİNİN BİREY İÇİ VE BİREYLER ARASI BİYOLOJİK VARYASYONU

Amaç: Sabah ilk idrarda ölçülen analitlerin (kreatinin, üre, ürik asit, albümin, total protein, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum) birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyonlarının (CV_I , CV_G), referans değişim değerlerinin (RDD), bireysellik indekslerinin (BI) ve analitik performans spesifikasyonlarının (APS) hesaplanması ve bu analitler için bir bireyin ardışık sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralık ve RDD'den hangisinin kullanılmasının uygun olacağının kararlaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 18 yaşından büyük 28 (13 kadın, 15 erkek) sağlıklı gönüllüden 10 hafta boyunca haftada 1 kez aynı gün sabah ilk idrar numunesi toplandı. Alınan idrar numuneleri çalışma gününe kadar $-40^{\circ}C$ 'de depolandı. Çalışma günü numunelerin hepsi aynı çalışmada rastgele ve çift tekrar çalışıldı. Her iki cinsiyet ve tüm grup için CV_A , CV_I , CV_G , RDD, BI değerleri, homeostatik ayar noktalarını belirlemek için gereken numune sayısı ve analitik performans spesifikasyonları EFLM projesine ve biyolojik varyasyon verileri için kritik değerlendirme kontrol listesine (BIVAC) göre hesaplandı.

Bulgular: Sabah ilk idrar analitleri ve analitlerin kreatininle oranlanarak elde edilen verilerinden BV bileşenleri hesaplanmıştır. Sabah ilk idrarda kreatinin, üre, ürik asit, total protein, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum için tüm grup CV_I değerleri sırasıyla %29.6, %26.4, %33.9, %28.3, %44.7, %36.9, %33.3 ve %39.5, bu analitler için tüm grup CV_G değerleri ise sırasıyla %37.5, %18.7, %25.1, %18.2, %70.7, %52.3, %29.5 ve %30.1 olarak bulunmuştur. Üre/kreatinin, ürik asit/kreatinin, total protein/kreatinin, amilaz/kreatinin, kalsiyum/kreatinin, sodyum/kreatinin ve potasyum/kreatinin için tüm grup CV_I değerleri sırasıyla %18.3, %33.6, %28.2, %49.6, %36.3, %34.4 ve %26.7, bu analit/kreatinin oranları için tüm grup CV_G değerleri sırasıyla %16.1, %21.6, %24.1, %56.7, %43.7, %29.8 ve %29.6 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Sabah ilk idrarla atılan analitler kreatininle oranlandığında birçok analit için kreatinine oransız haline göre CV_I ve CV_G değerlerinin düştüğü görülmektedir. Üre, ürik asit ve total protein için bireysellik indeksi 1.4'ten büyüktü. Bu nedenle üre, ürik asit ve total protein için hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans aralıklarının kullanılması uygundur. Kreatinin, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum için ise popülasyona dayalı referans aralıkları ile birlikte RDD'nin kullanılması önerilir. Üre/kreatinin, ürik asit/kreatinin

ve sodyum/kreatininin bireysellik indeksinin 1.4'ten büyük bulundu. Total protein/kreatinin, amilaz/kreatinin, kalsiyum/kreatinin ve potasyum/kreatinin ise bireysellik indeksleri 0.6-1.4 olarak bulundu. Üre/kreatinin, ürik asit/kreatinin ve sodyum/kreatinin için popülasyona dayalı referans aralıklarının kullanılması, diğer analit/kreatinin oranları için popülasyona dayalı referans aralıklarının RDD ile birlikte kullanılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Biyolojik varyasyon, birey içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyon, referans değişim değeri, bireysellik indeksi, sabah ilk idrar



ABSTRACT

WITHIN-SUBJECT AND BETWEEN-SUBJECT BIOLOGICAL VARIATION OF FIRST MORNING URINE SAMPLES IN HEALTHY INDIVIDUALS

Aim: To determine the within-subject and between-subject biological variations (CV_I and CV_G), reference change values (RCV), index of individuality (II), and analytical performance specifications of analytes (creatinine, urea, uric acid, albumin, total protein, amylase, calcium, sodium, and potassium) measured in first-morning urine and to recommend whether a reference interval or RCV should be used for evaluating sequential results of these analytes for an individual.

Materials and Methods: First-morning urine samples were collected weekly from 28 healthy volunteers (13 female, 15 male) over the age of 18 for 10 weeks. Samples were stored at -40°C until analysis. All samples were analyzed randomly and in duplicate in the same batch. CV_A , CV_I , CV_G , RCV, II values, the number of samples required to estimate the homeostatic set points, and analytical performance specifications were determined for both sexes and the entire group according to the EFLM project and the Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist (BIVAC).

Results: The components of BV were calculated using first-morning urine analyte data and data obtained from ratioing the analytes with creatinine. For all groups, the CV_I values for creatinine, urea, uric acid, total protein, amylase, calcium, sodium, and potassium in first-morning urine were 29.6%, 26.4%, 33.9%, 28.3%, 44.7%, 36.9%, 33.3%, and 39.5%, respectively, and the CV_G values for these analytes were 37.5%, 18.7%, 25.1%, 18.2%, 70.7%, 52.3%, 29.5%, and 30.1%, respectively. The CV_I values for all groups of urea/creatinine, uric acid/creatinine, total protein/creatinine, amylase/creatinine, calcium/creatinine, sodium/creatinine, and potassium/creatinine were calculated at 18.3%, 33.6%, 28.2%, 49.6%, 36.3%, 34.4%, and 26.7%, respectively, and the CV_G values for these analyte/creatinine ratios were 16.1%, 21.6%, 24.1%, 56.7%, 43.7%, 29.8%, and 29.6%, respectively.

Conclusion: When normalized to creatinine, the CV_I and CV_G values for most analytes excreted in first-morning urine are lower than their unnormalized form. For urea, uric acid, and total protein, the index of individuality was greater than 1.4, suggesting that the population-based reference interval can be used to evaluate patient results for these analytes. For creatinine,

amylase, calcium, sodium, and potassium, we recommend using RCV along with the population-based reference intervals. The index of individuality for urea/creatinine, uric acid/creatinine, and sodium/creatinine was greater than 1.4. Total protein/creatinine, amylase/creatinine, calcium/creatinine, and potassium/creatinine had index of individuality of 0.6-1.4. We recommend using population-based reference intervals for urea/creatinine, uric acid/creatinine, and sodium/creatinine, and using population-based reference intervals with RCV for other analytes.

Keywords: Biological variation, within-subject biological variation, between-subject biological variation, reference change value, index of individuality, first-morning urine



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tıbbi biyokimya laboratuvarlarında üretilen test sonuçları hastalıkların ayırıcı tanısı ve takibinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda tıbbi hataların yaklaşık %26-78'ini tanısız hataların oluşturduğu görülmüştür. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda doğru laboratuvar sonucunun önemi tartışılmazdır. Laboratuvar sonuçlarının doğruluğunu etkileyen birçok faktör mevcuttur. Bunların arasında preanalitik faza ait numune alınması, işlenmesi ve hasta hazırlığı gibi faktörler ve analiz yapılan cihazların performansı ve sonuçların raporlanması gibi analitik ve postanalitik faza ait faktörler yer almaktadır.

Tıbbi biyokimya laboratuvarlarında yapılan çalışmaların büyük bir kısmı preanalitik faza odaklanmış olmasına rağmen analitik fazdaki hatalar daha ciddi sonuçlara yol açmaktadır. Bu nedenle cihaz ve metot performanslarının değerlendirilmesi laboratuvar tıbbi açısından büyük önem taşımaktadır. Tıbbi biyokimya laboratuvarlarında üretilen bir sonucun doğruluğunu garanti altına alabilmek için varyasyon kaynakları ve sonuç için izin verilen toplam hatanın belirlenmesi gerekmektedir. Bir laboratuvar sonucundaki toplam hata iki komponent içermektedir; i- sistematik hata, ii- rastgele hata. Bu hata komponentleri için laboratuvar testlerinin sınırları belirlenmelidir.

Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralıklar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak referans aralıklar özellikle hasta takibinde aynı hastadan elde edilen ardışık sonuçların değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. 1960'lı yıllarda ortaya çıkan biyolojik varyasyon terimi, bir bireyde biyomolekül seviyelerinin yaşam boyu fizyolojik bir homeostatik ayar noktası etrafında dalgalanması olarak tanımlanabilir. Bu nedenle tıbbi biyokimya laboratuvarlarında yapılan ölçümlerin sonuçları arasındaki farkların değerlendirilmesinde biyolojik varyasyon da göz önünde bulundurulmalıdır. Biyolojik varyasyon, birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyon olmak üzere iki bileşenden oluşur. Birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyonun belirlenmesinde preanalitik fazın sıkı denetlenmesi, yeterli sayıda gönüllü ve örnekleme çalışmalarının yapılması önem arz etmektedir.

Yukarıda bahsettiğimiz gibi bir bireyden elde edilen ardışık laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralık dışında yeni bir kavrama ihtiyaç duyulmuştur. Birey içi biyolojik varyasyon ve cihazın doğasında bulunan analitik varyasyondan matematiksel olarak hesaplanan referans değişim değeri (RDD) ardışık sonuçların değerlendirilmesinde bilim insanları tarafından önerilen bir kavramdır. Elde edilen sonucun değerlendirilmesinde hangi

durumlarda referans aralığı hangi durumlarda RDD'nin kullanılacağı ise tartışılan bir konu olmakla birlikte bunun için en uygun yaklaşım bireysellik indeksinin (BI) tespitidir. Bireysellik indeksi birey içi biyolojik varyasyonun bireyler arası biyolojik varyasyona oranlanması ile hesaplanır ve bu oranın 0.6'dan küçük olması halinde RDD'nin kullanılması önerilir.

Biyolojik varyasyon çalışmalarının önemi 2014 yılında Milano'da gerçekleştirilen konsensüste daha da artmıştır. 2014 yılında Milano konsensüsünde cihaz ya da metodun analitik performans spesifikasyonlarının (APS) belirlenmesi için 3 model önerilmiştir. Birinci model klinik çıktı (clinical outcome); klinik çalışma sonuçları ile klinik sınıflandırma ya da kararlara dayalı kalite gereklilikleridir. İkinci model biyolojik varyasyon; biyolojik varyasyon verilerinden türetilen analitik performans spesifikasyonlarıdır. Üçüncü model state-of-the-art teknoloji; teknik olarak ulaşılabilen en yüksek analitik performans seviyesi olarak tanımlanan kalite gereklilikleridir. Testlerin APS'lerini belirlerken hangi modelin kullanılacağı tartışma konusu olmakla birlikte bu modeller içerisinde biyolojik varyasyon verileri daha kolay ulaşılabilirliğiyle göze çarpmaktadır.

Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM) tarafından EFLM biyolojik varyasyon çalışma grubu kurulmuş ve bu grup tarafından EFLM resmi sitesinde birçok analit için biyolojik varyasyon verileri, RDD, APS ve ilgili çalışmalar sunulmaktadır. Ancak bu verilerin tamamı serum/plazma örneklerinden elde edilmiştir. Halen idrar analitlerinin biyolojik varyasyon verileri ile ilgili büyük boşluklar mevcuttur.

Yukarıdaki ifadeler ışığında çalışmamızda tıbbi biyokimya laboratuvarında idrar örneklerinde sıklıkla çalışılan 9 parametre (kreatinin, üre, ürik asit, idrar albümini, idrar total proteini, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum) için 30 sağlıklı bireyden ardışık 10 hafta boyunca, her hafta haftada bir kez sabah ilk idrar numunesi toplanmıştır. Bu numunelerden birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyon, RDD, BI, APS (bias, imprecizyon ve izin verilen toplam hata, ölçüm belirsizliği) ve homeostatik ayar noktalarını belirlemek için gereken numune sayıları hesaplanmıştır. Çalışmamızda bu analitler için aynı bireydeki ardışık sonuçların değerlendirilmesi için referans aralık ve RDD'den hangisinin kullanılacağını bildirilmesi ve elde edilen sonuçların güvenilirliğinin tespiti için biyolojik varyasyona dayalı APS'lerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hastalıkların tanısı, tedavisi ve takibi gibi ana tıbbi kararların yaklaşık %70'inde laboratuvar sonuçlarının etkili olduğu bilinmektedir (1). Bu yüksek etki nedeniyle, laboratuvar testlerinin ve raporlamanın kalitesi son derece önem arz etmektedir. Tipik olarak preanalitik, analitik ve postanalitik olmak üzere üç ana fazdan meydana gelen toplam test süreci (TTS) oldukça karmaşık ve çok basamaklı bir süreçtir ve bu aşamalardan herhangi birinde meydana gelen yetersizlikler hatalı laboratuvar sonuçlarına neden olabilmektedir. Hataları en aza indirmek için klinik laboratuvarlar testlerin çalışıldığı analitik faza odaklanmışlarsa da son yıllarda giderek artan kanıtlar, klinik laboratuvarlarda kalitenin yalnızca analitik faza odaklanılarak sağlanamayacağını göstermektedir. Laboratuvar tıbbındaki hatalar üzerine yapılan son araştırmalar, test sürecindeki hataların yaklaşık %65'inin preanalitik fazda, %25'inin ise postanalitik fazda gerçekleştiğini göstermektedir (1, 2). Analitik fazda ise yaklaşık %10 hata meydana gelmesine rağmen bu fazda oluşabilecek hata sonuçların etkisi çok daha önemli olabilir.

2.1. Toplam Test Süreci

Toplam test süreci, hastanın doktor tarafından muayene edilmesi ile başlar ve hasta hastaneden ayrıldığında sona erer. TTS adımlarını, sayısı test türlerine ve laboratuvar organizasyonuna göre değişmekle birlikte test seçimi ve laboratuvar test istemi, numunenin toplanması, kimliklendirme, numunenin transportu, numunenin hazırlanması, numunenin analizi, test sonuçlarının raporlanması, test sonuçlarının yorumlanması ve eyleme dökülmesi olmak üzere dokuz adımda tanımlayabiliriz (3).

Klinik laboratuvarlar toplam test sürecini geleneksel olarak üç faza ayırsa da testlerin seçimi ve yorumlanması da hatalara açıktır ve toplam test sürecinde dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, laboratuvar tıbbında toplam test süreci beş aşamada (pre-preanalitik, preanalitik, analitik, post-analitik ve post-postanalitik) analiz edilir. Pre-preanalitik fazda hekim hasta için hangi testlerin istenmesi gerektiğine karar verir, post-postanalitik fazda ise hekim test sonuçlarını yorumlar. Daha anlaşılır olması için pre-preanalitik faz laboratuvar dışı preanalitik evre olarak, post-postanalitik faz ise laboratuvar dışı postanalitik evre olarak düşünülebilir (3).

2.2.Varyasyon ve Varyasyon Kaynakları

Bütün analitik cihazların doğası gereği aynı bireyde tekrarlayan testler arasında bir değişkenlik yani varyasyon mevcuttur. Kısacası aynı bireye ait aynı numune tekrar tekrar ölçüldüğünde her seferinde aynı sonucu elde edemeyebiliriz, bu duruma cihazın doğasında bulunan varyasyon sebep olmaktadır. Bir bireyin herhangi bir parametre için ardışık ölçümleri birbirinin aynı olmamaktadır. Bu farklılığa neden olan varyasyon kaynakları preanalitik varyasyon, analitik varyasyon (rastgele varyasyon ve sistematik varyasyon) ve biyolojik varyasyon olmak üzere üç başlıkta incelenmektedir (4).

2.2.1. Preanalitik Varyasyon

Preanalitik fazda yani test isteminden numunenin analizine kadar olan süreçteki tüm değişkenlerin toplamı preanalitik varyasyonları oluşturmaktadır (5). Preanalitik değişkenler, kontrol edilebilir ve kontrol edilemeyen değişkenler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Test sürecindeki numune alımı, kimliklendirme, numune transportu, numune hazırlığı gibi aşamalarda meydana gelen hatalar da kontrol edilebilir değişkenler grubunda yer almaktadır. Diğer kontrol edilebilir değişkenler ise fizyolojik değişkenleri ve diyet, yaşam tarzı, ilaçlar gibi fizyolojik değişkenlerle ilişkili olanları içermektedir (6).

Kontrol Edilebilir Değişkenler

Postür ve Uzun Süreli Yatak İstirahati: Ayakta duran birinin kan hacmi, hidrostatik basıncın artması ve kapiller dışına sıvı çıkışı nedeniyle yatar pozisyonda bulunan birine göre yaklaşık %10 (600-700 ml) daha azdır (5, 7). Bu nedenle kanda ölçülen protein ve proteine bağlı taşınan analitlerin düzeyleri değişmektedir. Standardizasyonu sağlamak için ayaktan başvuran hastalardan, oturur pozisyonda bir süre dinlendikten sonra kan alınması önerilmektedir. Uzun süreli yatak istirahatlerinde sıvı retansiyonuna bağlı albümin ve total proteinde azalma, kemik rezorpsiyonuna bağlı iyonize kalsiyumda artış görülebilmektedir. Yatan hastaların taburculuk sonrası başvurularında sonuçlardaki değişikliklerde yatak istirahatinin etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Egzersiz: Yapılan egzersizin süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak analitlere etkisi değişmektedir. Egzersize bağlı olarak kan laktat, ürik asit, serbest yağ asitleri, katekolamin, endorfin düzeylerinde artış görülmektedir. Kan trigliserit düzeylerinde ve idrar çıkışında azalma görülmektedir (5, 7).

Menstrüel Döngü: Menstrüasyon öncesi kolesterol düzeylerinde ani bir artış, ovulasyon döneminde ise total protein ve albüminde azalma görülmektedir (7). Üriner katekolamin atılımı döngü ortasında artmakta ve luteal faz boyunca yüksek kalmaktadır (6).

Diyet: Protein miktarındaki günlük değişiklikler, birkaç gün içinde plazma bileşimine ve protein metabolizması atılımına yansımaktadır (6). Protein içeriği yüksek beslenme sonrası kanda üre, fosfor ve ürik asit konsantrasyonları artmaktadır (7).

Yüksek karbonhidratlı bir diyet sonrası kan glikoz düzeyi, alkalen fosfataz (ALP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesi artarken, VLDL (very low density lipoprotein), kolesterol, trigliserit ve protein konsantrasyonları azalmaktadır (6, 7).

Yemekten sonra serum konsantrasyonunda en büyük artış glikoz, demir, trigliserit ve ALP'de görülmektedir (6). Bu nedenle standardizasyonu sağlamak için hastanın kan alımından önce 8 saat aç olması istenmektedir (7).

Yaşam Tarzı: Kahve, sigara ve alkol, yaygın olarak ölçülen bazı analitlerin konsantrasyonlarını etkileyen faktörlerdir (5, 7).

Sigara içmek, nikotin etkisiyle birçok laboratuvar testini etkileyebilir. Etki derecesi, içilen sigara sayısı ve solunan duman miktarı ile ilişkilidir. Nikotin, adrenal medullanın uyarılması yoluyla plazmadaki katekolamin konsantrasyonlarını ve bunların metabolitlerinin idrarla atılımını artırır. Sigara içtikten sonraki 10 dakika içinde glikoz konsantrasyonu 10 mg/dL artabilir (6). Bu nedenle oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında tüketilmesi önerilmemektedir. Uzun dönemde sigara içenlerin trigliserit, kolesterol ve LDL (low density lipoprotein) seviyeleri, eritrosit sayısı ve karboksihemoglobin düzeyleri yükselmiştir (5). Sigara içen erkeklerin sperm sayısı, içmeyenlere göre daha azdır, anormal formların sayısı daha fazladır ve sperm hareketliliği daha azdır (6).

Alkol alımının akut ve kronik etkileri vardır. Hafif sarhoşluğa neden olacak miktarda alkol alımı, kan şekeri konsantrasyonunu %20-50 oranında arttırabilir (5). İntoksikasyon düzeyinde alkol alımında katekolaminlerin plazma konsantrasyonları önemli ölçüde artar. Akut alkol alımı, erkeklerde plazma testosteronunda ani bir azalmaya yol açar (6).

Kronik alkolizm, birçok karakteristik biyokimyasal anormallik ile ilişkilidir. Gama-glutamil transferaz (GGT) artışı, kronik alkolizmin bir belirtisi olarak kullanılır. Kronik

alkolizmde MCV (ortalama hücre hacmi) artışı, folik asit eksikliği ya da alkolün doğrudan toksik etkisi ile ilgili olabilir (6).

İlaçlar: Kronik hastalığı olan hastalar genellikle düzenli ilaç kullanır. Hastanın kullandığı ilaçlar bazı analitlerin düzeylerini etkileyebilir. Birçok sağlıklı birey bile vitamin, oral kontraseptif gibi çeşitli ilaçları düzenli olarak kullanır (6, 7). Birçok ilaç yan etki olarak karaciğer enzimlerini yükseltebilir. Kas içi ilaç enjeksiyonları sonrası LDH, aldolaz, kreatin kinaz (CK) gibi enzimler kanda artar (7).

Kontrol Edilemeyen Değişkenler

Yaş: Bireyler genel olarak yaşa göre dört grupta ele alınabilir: yenidoğan, çocukluk, yetişkin ve yaşlılık (6). Yenidoğanda ilk günlerde hematokrit belirgin olarak yüksektir (5). ALP düzeyleri bebeklikte yüksektir, zamanla düşer, kemik gelişimine bağlı pubertede en yüksek seviyelere ulaşır (5, 7). Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ALP, albümin, glikoz, total protein, ürik asit düzeyleri menapoz sonrası artar (7). Geriatrik popülasyonda GFR (glomerüler filtrasyon hızı) ve albümin düzeyleri yaşla birlikte azalır (5).

Cinsiyet: Puberteye kadar, kız ve erkek çocuklar arasında anlamlı bir fark yoktur. Puberte sonrası seks hormonlarının konsantrasyonlarındaki değişiklikler belirginleşir. Erkeklerde iskelet kası enzimlerinin daha yüksek aktivitesi, daha büyük kas kütlesi ile ilişkilidir (6). Serum kreatinin, üre, ürik asit, CK, AST, ALT, ALP, kalsiyum, magnezyum düzeyleri erkeklerde daha yüksektir (5, 7). Menapoz sonrası cinsiyete bağlı farklılıkların bazıları ortadan kalkar (5).

İrk: Siyah ırkta total protein, immünglobülin G (IgG) ve kas kitlesinin fazlalığına bağlı CK, LDH daha yüksekken beyaz ırkta ise hemoglobin daha yüksektir (5, 7). Serum albümini tipik olarak siyah ırkta beyaz ırktan daha azdır (6).

Çevresel Faktörler: Yüksek rakımda yaşayan bireylerde eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri, CRP (c-reaktif protein), transferrin ve β 2-globulin serum konsantrasyonları belirgin şekilde artar (6, 7).

Ortam sıcaklığı vücut sıvıları üzerine etkilidir. Ani sıcaklık artışı sonucu interstisyel sıvı intravasküler boşluğa geçer ve plazma protein konsantrasyonu %10'a kadar azalır. Terleme, tuz ve su kaybına neden olabilir ama genellikle plazma sodyum ve klor konsantrasyonlarında bir değişikliğe neden olmaz. Plazma potasyum konsantrasyonu %10'a kadar düşebilir (6, 7).

Bireylerin yaşadığı coğrafi konum da vücut sıvılarını etkileyebilir. Örneğin, sert su bulunan bölgelerde yaşayan insanlarda serum kolesterol, trigliserit ve magnezyum konsantrasyonlarında bir artış söz konusudur. Karboksihemoglobin konsantrasyonları, yoğun otomobil trafiğinin olduğu bölgelerde daha yüksektir. İç mekanlarda çalışan bireyler, dışarıda çalışanlara göre daha düşük 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonlarına sahiptir (6).

Obezite: Trigliserit ve LDL kolesterol obeziteye bağlı artarken HDL (high density lipoprotein) kolesterol tipik olarak azalır. Artan vücut ağırlığı ile her iki cinsiyette serum LDH aktivitesi ve glikoz konsantrasyonu artar. Obez bireylerde serum fosfat, demir ve transferrin konsantrasyonları düşüktür. Erkeklerde vücut ağırlığı arttıkça serum AST, kreatinin, toplam protein ve kan hemoglobin konsantrasyonu artarken kadınlarda da artan vücut ağırlığı ile serum kalsiyumu artar (6).

Gebelik: Gebelik sırasında birçok sistemde değişiklikler meydana gelir. Gebeliğin kaçınıcı haftası olduğu değerlendirilmede göz önünde bulundurulmalıdır (5). Gebelik sırasında önemli hormonal değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklerin çoğu, gebelik sırasında plazma volümünün yaklaşık %45 artışına bağlıdır. Bu hemodilüsyon, plazma proteinlerinin konsantrasyonunu azaltır, eritropoez artmış olmasına rağmen eritrosit sayısı, hemoglobin konsantrasyonu ve hemotokritte azalmaya, göreceli demir ve ferritin eksikliğine neden olur (5, 6).

Kolesterol ve trigliserit konsantrasyonları, idrar hacmi artar. Üçüncü trimesterde GFR %50 artar, böylece kreatinin klirensi artar, serum kreatinin ve üre düzeyleri azalır (5, 6).

Gebelik birçok fizyolojik stres reaksiyonunu tetikler, akut faz reaktanlarında artış görülür. Gebelik sırasında eritrosit sedimentasyon hızı beş kat kadar artar (6).

Toplam test sürecindeki hata kaynaklarının büyük çoğunluğunu preanalitik faz oluşturmaktadır (8). Hata kaynaklarının büyük bir kısmının önlenabilir olması nedeniyle ve preanalitik değişkenlerin test sonuçlarına etkisini azaltmak amacıyla bu süreç sıkı kontrol altında tutulmalıdır. Bunu sağlamak için hasta, hekim, tıp fakültesi öğrencisi, hemşire, flebotomist, laboratuvar personeli gibi preanalitik süreçte yer alan kişilere ilgili eğitimler verilmelidir (8, 9). Tüm potansiyel preanalitik faktörler belirlendikten sonra bu faktörler en aza indirilerek preanalitik varyasyon ihmal edilebilmektedir (10).

Tablo 1. Preanalitik değişkenler (5, 6).

Kontrol Edilebilir Değişkenler		Kontrol Edilemeyen Değişkenler
Fizyolojik Değişkenler	Örnek Alımı	Biyolojik
Postür	Örneğin Alındığı Yer	Yaş
Uzun Süreli Yatak İstirahati	Örneğin Alındığı Zaman	Cinsiyet
Egzersiz	Örneğin Alınma Şekli	İrk
Sirkadiyen Ritim	Kullanılan Tüp ve Antikoagülan	Çevresel
Seyahat	Örneğin Etiketlenmesi	Rakım
Menstrüel Döngü	Örneğin Transportu	Sıcaklık
Diyet	Örneğin Laboratuvarda Gördüğü	Yaşanılan Coğrafi Konum
Açlık	İşlemler	Mevsimsel Etkiler
Tokluk		Medikal Durumlar
Vejetaryenlik		Obezite
Yaşam Tarzı		Gebelik
Sigara		Stres
Alkol Kullanımı		Ateş
İlaçlar		Şok ve Travma
Reçeteli İlaçlar		Transfüzyon ve İnfüzyon
İlaç Kötüye Kullanımı		
Bitkisel Preparatlar		

2.2.2. Analitik Varyasyon (CV_A)

Analitik varyasyon analitik performansla ilişkilidir. Laboratuvarda kullanılan suyun kalitesi, analitik hassas terazilerin kalibrasyonu, kullanılan otomatik pipetlerin kalibrasyonu, elektrik gücünün kararlılığı, buzdolaplarının, dondurucuların ve santrifüjlerin sıcaklıkları gibi değişkenler analitik varyasyon kaynaklarıdır (11).

Analitik faz sırasında meydana gelen varyasyonları, preanalitik varyasyondan farklı olarak tamamıyla ortadan kaldırmak mümkün değildir. Çünkü analitik yöntemlerin doğalarında bir varyasyon bulunmaktadır. Fakat iç kalite kontrol, dış kalite değerlendirme ve teknolojik gelişmelerin doğru kullanımı ile minimize edilebilir (2, 4, 10).

Laboratuvarların analitik varyasyonları en aza indirmek için bir akış şeması, bir prosedür oluşturması, farklı laboratuvarların uzun süre zarfında aynı sonuçları elde etmesini sağlamaya

yardımcı olur. Aynı zamanda kritik görevleri ve bilgileri özetleyen yazılı bir hedef listesi, hizmet içi ve sürekli eğitim programları, çalışan konferansları gibi personel eğitimleri yetkinliğin korunmasını ve geliştirilmesini sağlayarak teknik olmayan sorunların ortadan kalkmasına yardımcı olur (11). Analitik varyasyon ile ilgili terimler rastgele varyasyon ve sistematik varyasyondur (4).

Prezisyon (Kesinlik, Tekrarlanabilirlik)

Prezisyon, öngörülen koşullar altında elde edilen bağımsız ölçüm sonuçları arasındaki uyum olarak tanımlanır. Prezisyonun derecesi genellikle, standart sapma (SD) veya varyasyon katsayısı (CV, coefficient of variance, $[(SD/Aritmetik\ Ortalama)*100]$ gibi prezisyon ile ters orantılı olan istatistiksel imprecizyon ölçümlerine dayalı olarak ifade edilir. Ölçümlerin imprecizyonu yalnızca ölçümlerin rastgele varyasyonu ile ilgilidir, ölçümlerin doğruluğuyla ilişkili değildir (12, 13).

Prezisyon ile ilgili temel iki kavram (repeatability ve reproducibility) vardır. Her iki kavram da Türkçeye tekrarlanabilirlik olarak çevrilmek ile birlikte repeatability; aynı koşullar altında gerçekleştirilen ardışık ölçümlerin sonuçları arasındaki uyum için reproducibility ise; değişen ölçüm koşulları altında (zaman, operatörler, kalibratörler, reaktif lotları gibi) gerçekleştirilen ölçümlerin sonuçları arasındaki uyumun ifadesinde kullanılmaktadır (13).

Bias (Sistematik Varyasyon)

Konsantrasyonu bilinen bir materyalin laboratuvarımızda tekrarlayan ölçümleri ile elde edilen ortalama değer ile aynı materyalin gerçek değeri (referans metot ile ölçülen değer veya referans laboratuvarında ölçülen değer) arasındaki fark bias olarak adlandırılmaktadır (14). Öngörülemez rastgele varyasyondan farklı olarak biasta ölçülen değer sürekli yüksek ya da düşük olarak tahmin edilmektedir (15).

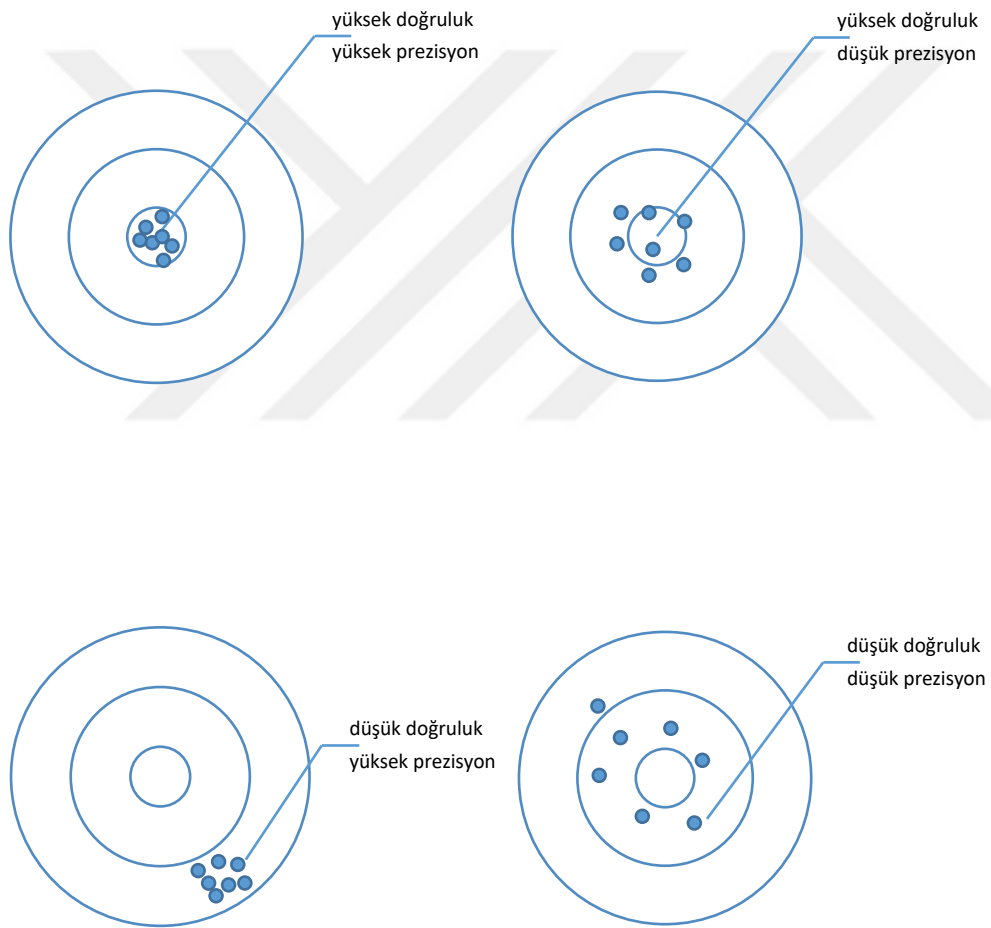
Cal-Bias (kalibrasyon biası) yöntemin kalibrasyonu ile ilgili sistematik bir hatadır, sabit veya konsantrasyona bağlı değişken olabilir. Random-Bias ise, yöntemin non-spesifik olması nedeniyle konsantrasyonları örneğe göre farklılık gösteren maddelerin ölçülmek istenen madde ile birlikte belirlenmesi ile ortaya çıkan biastır (13).

Bias, sabit olabilir veya analit konsantrasyonuna bağlı orantılı olarak değişebilir, sabit bias hasta sonuçlarının takibinde bir soruna neden olmazken biasın sabit olmadığı durumlarda hasta

sonuçlarına dikkat edilmelidir. Bu nedenle bilinen biaslar ortadan kaldırıldıktan sonra sonuç raporlaması yapılmalıdır (13, 14).

Bias, operatör, kalibratör, reaktif ve sarf malzeme kaynaklı olabilmektedir. Operatör ya da lot değişikliklerinde biasta farklılık olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve kalite yönetim teknikleri kullanılarak sistematik hatalar en aza indirilmelidir (14).

Rastgele sistematik varyasyonlar, genellikle impreciziyonun içinde yer aldığı için ölçüm yapılan kişideki değer değişikliklerinde sistematik varyasyonun etkisi ihmal edilebilir (16).

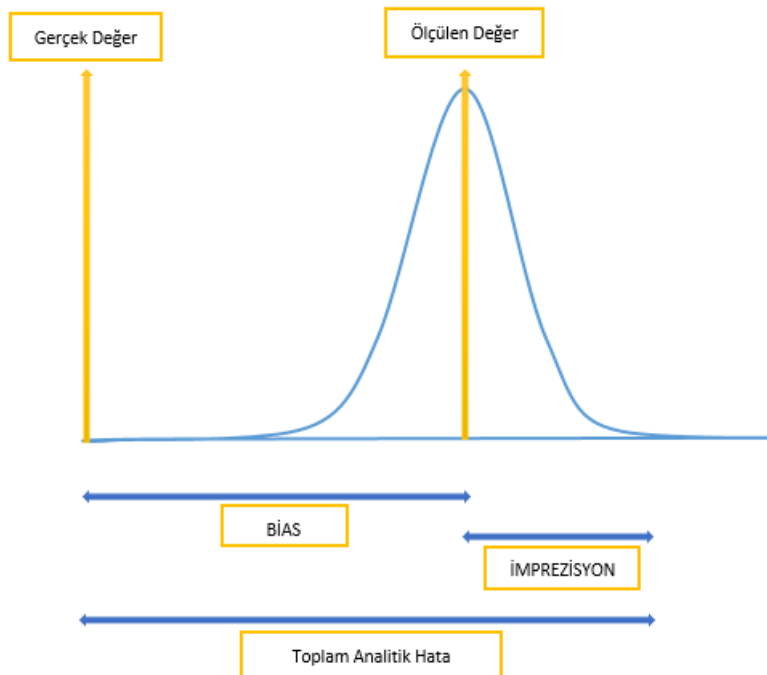


Şekil 1. Doğruluk ve prezisyon arasındaki ilişki.

Toplam Analitik Hata

Toplam analitik hata, rastgele ve sistematik hatanın toplamından oluşmaktadır ve izin verilen toplam hata (TEa) sınırları içinde olması hasta sonuçlarının doğruluğu açısından gereklidir (17, 18). Kalite hedefleri genellikle izin verilen toplam hata üzerinden tanımlanmaktadır (18). İzin verilen toplam hata sınırları, biyolojik varyasyon verilerinden, yayımlanmış profesyonel önerilerden veya CLIA gibi kurumların önerdiği değerlerden belirlenebilmektedir (19). Ülkemiz için Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi tarafından 15 test için TEa değeri belirlenmiştir. Buna göre laboratuvarların aşağıdaki formül ile toplam analitik hatalarını hesaplamaları, eğer sınırlar içerisindeyse yılda en az bir kez, sınırlar içerisinde değilse düzenleyici-önleyici faaliyetler ile sınırlar içerisinde oluncaya kadar ayda bir kez toplam analitik hata hesaplanması önerilmektedir (18).

$$\% TEa = \% Bias + (1.65 * \% CV)$$



Şekil 2. Toplam analitik hata, bias, imprecizyon ilişkisi (2).

2.2.3. Biyolojik Varyasyon (BV)

Biyolojik varyasyon, bir homeostatik ayar noktası etrafındaki fizyolojik dalgalanmalar şeklinde tanımlanabilir (14). Bu aynı zamanda birey içi biyolojik varyasyonun (CV_I) da tanımıdır. Farklı bireyler arasındaki homeostatik ayar noktası farklılığına ise bireyler arası biyolojik varyasyon (CV_G) denilmektedir. Ölçümü yapılan parametrelerden bazıları yaşam boyunca artma ya da azalma şeklinde değişmekte, böylece yaşa bağlı referans aralıkları belirlenmektedir. Bazı parametrelerin ise öngörülebilir biyolojik ritimleri vardır. Bunlar günlük, aylık ve mevsimsel ritimler olarak ayrılmaktadır (14, 20).

Günlük biyolojik ritimler günün saatlerinden çok açlık-tokluk durumundan, fiziksel aktiviteden ve postüral değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle numunelerin sabah saatlerinde ve aç karnına alınması günlük biyolojik ritimleri en aza indirmeye yardımcı olmaktadır. Aylık sikluslar, kadınlarda puberteden menapoza kadar olan reproduktif dönemde önem taşımaktadır. Mevsimsel ritimler ise günlük laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesini etkilememekle birlikte akademik olarak önem taşımaktadır (14).

Rastgele biyolojik varyasyon, preanalitik, analitik ve birey içi biyolojik varyasyonların etkisi ile bir bireyde analizlerin seri ölçümleri arasındaki farklılıkları, her bireyin homeostatik bir ayar noktası olduğunu ve sonuçların bu homeostatik ayar noktası etrafında dalgalandığını göstermektedir. Bireyin sonuçlarının popülasyona bağlı referans aralıklarının sadece küçük bir kısmında dalgalanması analitin yüksek bireyselliğe sahip olduğunu göstermektedir ve birçok analitte bu durum görülmektedir (14).

Biyolojik varyasyon çalışmalarında preanalitik varyasyonları kontrol altına almak amacıyla numunelerin aynı flebotomist tarafından günün aynı saatinde aynı lotlu tüplere alınması, aynı şartlar altında laboratuvara transferinin yapılması, aynı operatör tarafından aynı lotlu kitlerle çalışılması gibi ilkeler ile analiz öncesi dönem standardize edilmelidir. Analitik varyasyonları hesaplamak için ise numuneler çift tekrar çalışılabilir (14, 21).

Klinik Laboratuvarlarda Biyolojik Varyasyon Verilerinin Kullanılması

Biyolojik varyasyonla ilgili veriler, tıbbi laboratuvarlarda kalite spesifikasyonlarının tanımlanması, kalite kontrol kurallarının tasarlanması, ardışık sonuçlar kullanılarak hata kontrolü (delta-check) ve hastanın sağlık durumu hakkında bilgi sağlanması gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır (22).

Tablo 2. Biyolojik varyasyon verilerinin klinik kullanımı (4).

Hedef prezisyonun belirlenmesi
Hedef biasın belirlenmesi
Hedef izin verilen toplam hatanın belirlenmesi
Yöntemler arası izin verilebilir farkın hesaplanması
Referans değişim değerinin belirlenmesi
Delta-check değerinin belirlenmesi

2.3.Biyolojik Varyasyonun Belirlenmesi

2.3.1. Biyolojik Varyasyon Çalışması için Bireylerin Seçimi

Biyolojik varyasyon çalışmaları sağlıklı kadın ve sağlıklı erkeklerden oluşan küçük bir grup üzerinde yapılmaktadır. Bireylerin seçiminde bazı dâhil etme ve dışlama kriterleri kullanılmaktadır (14). Bireyler 18 yaşından büyük, gönüllü ve görünürde sağlıklı olmalı ve ideal olarak düzenli ilaç, alkol ve sigara kullanmıyor olmalıdır. Bireylerin sağlık durumlarını değerlendirirken bir takım laboratuvar testleri yapılabilmektedir (14, 23).

Birey sayısını belirlerken numune alım ve çalışma süresince standardizasyonu zorlaştırmayacak sayıda gönüllü birey seçilmelidir. Birey sayısı arttıkça güven aralığı daralacaktır (14).

Tablo 3. BV çalışması için birey seçiminde dışlama kriterleri (23).

Diyabetes mellitus (DM) varlığı, insülin-oral ilaç kullanımı veya açlık serum glikozunun >126 mg/dL olması
Kronik karaciğer hastalığı varlığı (GGT> 150 U/L olması)
Kronik böbrek hastalığı varlığı (CKD-EPI'ye göre eGFR<60 mL/dk/1,73 m ² olması)
Dislipidemi varlığı
Talasemi gibi hemoglobinopatiler için aile öyküsü olması
Kardiyovasküler veya nörolojik kronik hastalığın varlığı veya kanser öyküsü
Aktif enfeksiyon varlığı
Hepatit B (HBV), hepatit C (HCV) ve HIV için taşıyıcı olmak
Son 4 hafta içinde hastanede yatmış olmak

Son 3 ayda kan bağışı yapmış olmak

Hamile, emziren veya doğumdan sonraki 1 yıl içinde olan kadınlar

Araştırmacının görüşüne göre çalışma sonuçlarını etkileyebilecek diğer önemli hastalık veya bozukluklara sahip olmak

2.3.2. Numune Alımı ve Depolama

Preanalitik varyasyonu azaltmak için numuneler aynı günlerde (± 1), sabah erken ve aynı saatte, aynı koşullarda, mümkünse aynı flebotomist tarafından alınmalıdır (14, 23). İdrar örnekleri için de numuneler yine aynı saatte, aynı koşullarda verilmelidir (24). Kullanılan tüp veya kaplar aynı lotlu olmalıdır. Numuneler laboratuvara aynı süre ve sıcaklıklarda ulaştırılmalı, santrifüj edilecekse aynı hız ve sıcaklıkta yapılmalıdır (14).

Analitlerin stabil olduğu durumlarda tüm analitler dondurulmalıdır. Analitler stabil değilse alındıktan sonra çalışılmalıdır (14).

2.3.3. Numune Analizi

Tüm analitler tek bir laboratuvarında ve aynı cihazda, aynı personel tarafından tüm numuneler için aynı kalibratör seti ve reaktif lotu kullanılarak tek bir çalışmada ve her numune çift olarak analiz edilmelidir (14, 24). Her numunenin çift analiz edilmesinin sebebi ölçüm günündeki analitik varyasyonu belirlemektir. Ancak analitik varyasyonun belirlenmesi için iç kalite kontrol sonuçlarından da yararlanılabilir.

2.3.4. İstatiksel Analiz

Her numune çift çalışıldıktan sonra aykırı (outlier) değer analizi yapılmalıdır çünkü tek bir aykırı değer bile biyolojik varyasyon değerlerini etkileyebilmektedir. Aykırı değerler çıkarıldıktan sonra Nested ANOVA ile istatiksel analiz yapılabilir (14).

Hem serum hem idrar analitleri için birey içi biyolojik varyasyon verileri çalışmanın yapıldığı ülkeden, çalışmaya katılan birey sayısından, kullanılan analitik yöntemlerden etkilenmemektedir. Bu nedenle her laboratuvarın kendi biyolojik varyasyon verilerini üretmesi gerekmemektedir. Mevcut veri bankalarındaki biyolojik varyasyon verileri tüm laboratuvarlar tarafından kullanılabilir (14).

En Uygun Testin, Örneğin ve Gerekli Örnek Sayısının Belirlenmesi

Preanalitik hatayı minimize etmek için hem birey seçimi hem de numune alımı büyük önem arz etmektedir. Ancak EFLM tarafından yapılan çalışmalarda ve daha önce yapılan biyolojik varyasyon çalışmalarında daha çok kan örnekleri için preanalitik fazın standardizasyonu üzerinde durulmuştur. İdrar örneklerin toplanması ve analizi için hangi idrar örneğinin daha doğru olacağı hususunda herhangi bir konsensüs sağlanamamış olması biyolojik varyasyon çalışmaları için uygun idrar örneği ile alakalı bir boşluk oluşturmaktadır. 24 saatlik idrar örneğinin toplanmasında örnek toplama aşamasının zor ve preanalitik hataya açık olması, gün içi spot idrarın ise birey içi varyasyonu etkileme olasılığı nedeniyle sabah ilk idrar biyolojik varyasyon çalışmaları için en uygun örnek olabilir.

Homeostatik ayar noktasının tespiti için kaç örneğin toplanması gerektiğine karar vermek, toplanacak en iyi örneği seçmek, çalışılacak en uygun teste karar vermek, sonuçların bildirileceği en iyi formatın değerlendirilmesi gibi kararlarda biyolojik varyasyon verileri kullanılabilmektedir (25).

Bir test için birkaç numune türü mevcut olduğunda, pratiklik ve güvenilirlik açısından en uygun türünün seçilmesi gerekmektedir (24). İdeal numune, CV_I değerinin en az olduğu numune olmaktadır. Bu numuneden daha güvenilir sonuçlar elde edilir ve bu şekilde elde edilen klinik kararlar daha doğru olacaktır. Ricos ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada idrar için en uygun numunenin en düşük CV_I değerine sahip olan 24 saatlik idrar (pankreatik amilaz hariç) olduğunu bulmuşlardır (24).

Küçük CV_I gösteren numuneler homeostatik ayar noktası hakkında daha kesin bilgi sağlar ve hastanın durumunu tanımlamada daha az imprecizyon gösterir (24).

Varyasyon, tekrar sayısının karekökü ile azaltılmaktadır (12).

$$CV_T = [CV_A^2 / n_1 + CV_I^2 / n_2]^{1/2}$$

Burada n_1 , her numune üzerinde yapılan tekrar sayısı ve n_2 , bireyden alınan numune sayısıdır. Birden fazla örnek alımının dağılımı küçülttüğü formülden görülebilir. Aynı zamanda analizin tek bir numune üzerinde tekrarlanması da dağılımı küçültmektedir fakat çok anlamlı değildir (12).

İyi bir klinik karar verme için alınması gereken örnek sayısı aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir:

$$n=(Z*[CV_A^2 + CV_I^2]^{1/2}/D)^2$$

n: Örnek sayısı

Z: %95 güven aralığı için 1.96

D: Homeostatik ayar noktasına istenilen yakınlığın yüzdesi

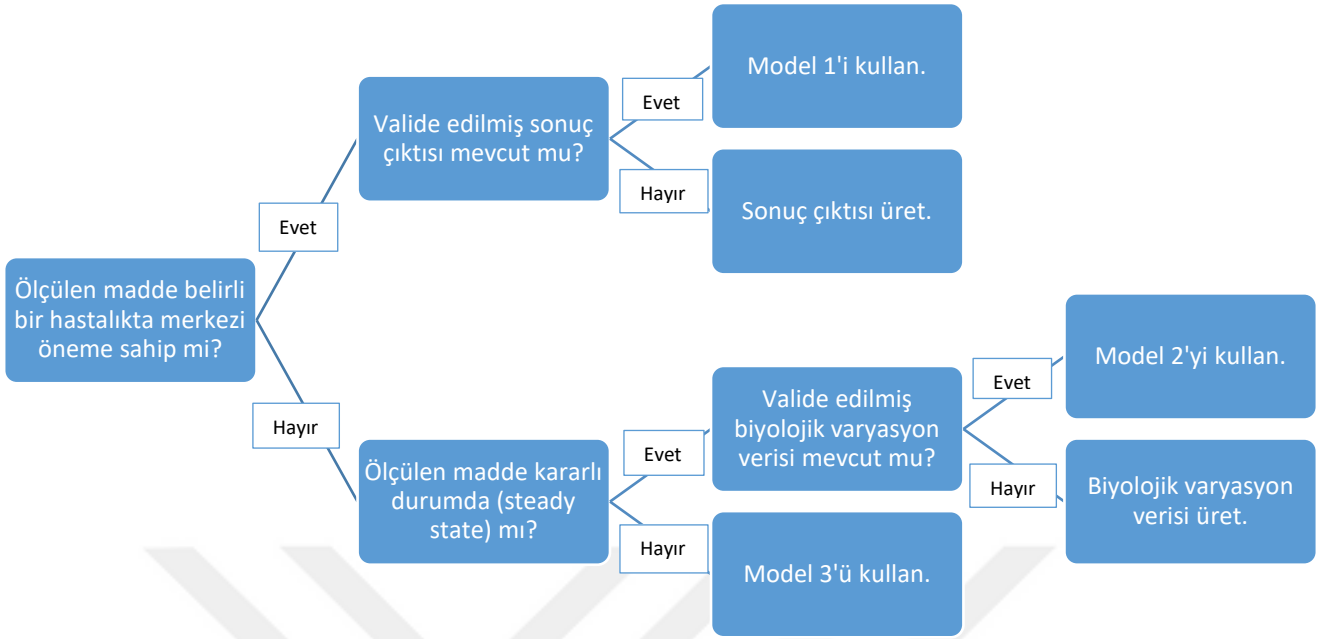
2.4. Analitik Performans Spesifikasyonları

2014 yılında EFLM tarafından Milano’da düzenlenen konferans ile kararlaştırılan konsensusta analitik performans spesifikasyonları için 3 model belirlenmiştir (26, 27).

Model 1: Analitik performansın klinik sonuçlar üzerindeki etkisine dayanır (26). Bu modelin avantajı, analitik performansı hastayla ilgili klinik sonuçlar üzerindeki etki ile değerlendirmektedir. Dezavantajı ise, sadece testin klinik karar verme ve klinik sonuçlar arasındaki bağlantısının basit ve güçlü olduğu durumlarda faydalı olmasıdır. Bu model ile elde edilen analitik spesifikasyonlar, mevcut ölçüm kalitesinden etkilenir ve sonuçlar test yöntemine, araştırılan popülasyona ve sağlık hizmeti veren yere göre değişebilmektedir (27).

Model 2: Biyolojik varyasyon bileşenlerine dayanır. Bu modelin avantajı, popülasyona dayalı veya bireye özgü biyolojik varyasyon verilerinin oluşturulacağı çoğu ölçüme uygulanabilmesidir. Biyolojik varyasyon verileri, mevcut hastalığın etkisi ve ölçülen konsantrasyonların etkisi gibi durumlar göz önüne alarak değerlendirilmelidir (27).

Model 3: State-of-the-art, bu, teknik olarak ulaşılabilen en yüksek analitik performans düzeyi ile ilgilidir. Aynı zamanda, laboratuvarların belirli bir yüzdesi tarafından elde edilen analitik performans olarak da tanımlanabilmektedir (27).



Şekil 3. Analitik performans spesifikasyon modelleri için iş akışı (28).

Laboratuvarlar APS hesaplanması için 3 modelden herhangi birini kullanabilir ancak kalite spesifikasyonları ideal olarak biyolojik varyasyon verilerinden türetilir (25). Fakat belirli ölçüm büyüklükleri için, bir model diğerlerinden daha uygun olabilmektedir. Bazı durumlarda farklı modelleri birleştirmek avantajlı olabilir (27).

Tablo 4. Bazı analitler için önerilen analitik performans spesifikasyon modelleri (28-30).

Model 1	Model 2	Model 3
Total kolesterol	Sodyum (plazma)	Bu model, model 1 ve 2'ye dâhil edilemeyen analitler için kullanılır. CRP (plazma) (29)
HDL	Potasyum (plazma)	
LDL	Klor (plazma)	
Glikoz (plazma)	Kalsiyum (plazma)	
HbA1c	Magnezyum (plazma)	
Albümin (plazma, idrar)	İnorganik fosfat (plazma)	
CRP (plazma) (28)	Bikarbonat (plazma)	
TSH (plazma)	Serum enzimleri (ALP, GGT, AST, LDH)	
Troponin T ve I (plazma)	Plazma kreatinin, üre, ürik asit, sistatin C	
Hemoglobin	Total protein (plazma)	

Trombosit	Total bilirubin (plazma)
25-OH vitamin D3 (serum)	Hematokrit ve MCV
	Serum IgG, IgA ve IgM
	PSA (Prostat spesifik antijen)
	Homosistein (plazma)
	PT ve aPTT

2.4.1. Biyolojik Varyasyona Dayalı Analitik Performans Spesifikasyonları

Bölüm 2.2’de bahsedildiği gibi varyasyon kaynakları preanalitik varyasyon, analitik varyasyon ve birey içi biyolojik varyasyondan oluşmaktadır. Preanalitik varyasyonu ihmal edersek toplam varyasyon aşağıdaki gibi hesaplanabilir (31):

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Makul bir analitik değişkenlik için analitik varyasyonun birey içi biyolojik varyasyonun yarısından küçük ($CV_A < 0.5 CV_I$) olması gerekmektedir. Bu durumda analitik değişkenlik %12’yi geçmemektedir. CV_A ’nın artması analitik değişkenliği doğrusal olmayan bir şekilde arttırmaktadır (31).

Prezisyon için Kalite Spesifikasyonları

Minimum performans için: $CV_A < 0.75 CV_I$

Arzu edilen performans için: $CV_A < 0.5 CV_I$

Optimum performans için: $CV_A < 0.25 CV_I$ olmalıdır (32).

Referans aralıklar hesaplanırken prezisyon ne kadar yüksekse aralık o kadar geniş olacaktır. Referans aralıklar aynı zamanda biastan da etkilenmektedir. Pozitif bir bias varsa yanlış pozitif sonuçlar artacaktır, aynı şekilde negatif bias varlığında da yanlış negatif sonuçlar artacaktır (31).

Bias için Kalite Spesifikasyonları

Minimum performans için: $B_A < 0.375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

Arzu edilen performans için: $B_A < 0.25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

Optimum performans için: $B_A < 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ olmalıdır (32).

İzin Verilen Toplam Hata (TEa) için Kalite Spesifikasyonları

İzin verilen toplam hata sınırları için Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), German Guidelines for Quality (RiliBÄK) gibi devlet kurumlarının, EFLM biyolojik varyasyon veri tabanının (EFLM Biological Variation Database) ve Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi'nin belirlediği hedef değerler kullanılabilir veya biyolojik varyasyon verilerinden TEa elde edilebilir (33).

Bölüm 2.2.2.'de yer alan $\% TEa = \% Bias + (1.65 * \% CV)$ formüle CV_A ve B_A değerlerini yazarsak yeni formül aşağıdaki gibi olacaktır:

Minimum performans için: $TEa < 1.65*(0.75 CV_I) + 0.375*(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

Arzu edilen performans için: $TEa < 1.65*(0.5 CV_I) + 0.250*(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

Optimum performans için: $TEa < 1.65*(0.25 CV_I) + 0.125*(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

Ölçüm Belirsizliği için Kalite Spesifikasyonları

Belirsizlik, tüm ölçüm yöntemlerinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilir. Ölçüm belirsizliği (Measurement Uncertainty, MU), yirmi yılı aşkın bir süredir laboratuvar tıbbında önemli bir parametre olmuştur. Ölçüm prosedürlerinde kullanılan aletler (cam eşyalar, pipetler, teraziler vb.) ve reaktifler bir dereceye kadar belirsizliğe sahiptir. Örneğin cam bir beherin hacmi 1000 ± 2 ml olarak verilirse bu, belirli bir sıcaklıkta beher hacminin 998 ile 1002 ml arasında değişebileceğini gösterir. En iyi teknolojiyle bile reaktiflerin %100 saflığı garanti edilememektedir (34).

MU, ölçülen bir analite atfedilen nicelik değerlerinin dağılımını karakterize eden negatif olmayan parametre olarak tanımlanabilir (35). MU tahminini açıklayan ISO (International Organization for Standardization) Teknik Şartnamesi 20914, tıbbi bir kararda kullanılacak bir

sonuç için MU büyüklüğünün uygun olması gerektiğini vurgulamaktadır (29). MU, Tip A (aşağıdan yukarıya) ve Tip B (yukarıdan aşağıya) olmak üzere iki farklı yaklaşım kullanılarak hesaplanabilir. Laboratuvar tıbbında, test sonuçları için MU hesaplanırken yukarıdan aşağıya yaklaşım tercih edilmektedir. Tip B ile MU hesaplanırken iç kalite kontrol ve dış kalite değerlendirme verileri kullanılmaktadır (34).

Belirsizliğin simgesi u 'dur. MU, bir ölçüm sonucunda iki belirsizlik içerebilir; u_{Bias} ve u_{Imp} (impresizyon). Bu iki belirsizlik birleşik standart belirsizliği (u_{Proc}) sağlar. u_{Proc} , ölçülen miktarın gerçek değerini gösteren bir değerler aralığı sağlar (35).

$$u_{\text{Proc}} = (u_{\text{Bias}}^2 + u_{\text{Imp}}^2)^{1/2}$$

Eğer bir test sonucu başka ölçümlerin sonuçları ile hesaplanıyorsa yine yukarıdaki formül ile bağımsız girdilerin MU'su kullanılarak hesaplanır. Formülde $\pm$ varsa SD, $\times/\div$ varsa CV kullanılır. Örneğin anyon açıklığı için; u_{AA} hesaplanırken belirsizlikleri birleştirmek için SD kullanılmalıdır (35).

$$\text{Anyon açıklığı (AA)} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3) \rightarrow u_{\text{AA}} = (u_{\text{Na}}^2 + u_{\text{K}}^2 + u_{\text{Cl}}^2 + u_{\text{HCO}_3}^2)^{1/2}$$

Milan modeli 1'in kullanılması için ölçülen analitin belirli bir hastalık için karar vermede merkezi ve iyi tanımlanmış bir role sahip olması gerekmektedir. Milan model 2 ise ölçülen analitin konsantrasyonları sıkı homeostatik kontrol altındaysa kullanılmalıdır. MU için APS ise klasik formülün bir uyarlaması ile ölçülen analitin CV_1 değeriyle hesaplanır. Böylece toplam varyasyon; $(MU^2 + CV_1^2)^{1/2}$ üzerinden değerlendirilir. Arzu edilen $MU \leq 0.50 CV_1$ olarak kabul edilmiştir. Ölçülen bir analit model 1 veya 2'ye dâhil edilemediğinde, model 3 kullanılmalıdır. Bu model ile MU için APS elde edilirken teknik olarak ulaşılabilir en yüksek analitik performans kalitesi belirlenmelidir (29).

Bunu yaparken dikkat edilmesi gerekenler aşağıdaki gibidir:

- ISO Teknik Spesifikasyonu 20914 tarafından önerildiği gibi, yaygın olarak kullanılan ölçüm sistemlerini kullanılarak ölçülen analit için birleşik MU kullanılmalıdır.
- En iyi performans gösteren sistemdeki MU arzu edilen APS olarak tanımlanmalıdır.
- Minimum APS, arzu edilen APS'den %50 daha büyük olarak belirlenmelidir (29).

2.5.Referans Değişim Değeri (RDD)

Harris ve Yasaka, bir hastada tek bir analit için ardışık sonuçlar arasındaki farkın klinik önemi olup olmadığını belirlemek için referans değişim değeri (RDD) kavramını geliştirdi (36). Kritik fark olarak da bilinen RDD, ardışık test sonuçlarında görülen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olması için aşılması gereken değerdir. Bu kavram, klinisyenlerin büyük ölçüde deneyimlerine güvendikleri bir alana bilimsel bir yaklaşım getirmektedir. RDD, standart normal sapmalar (Z-skorları) kullanılarak hesaplanır. Böylece popülasyona dayalı referans değerler yerine, tek bir bireyin önceki sonuçlarına göre elde edilen RDD ile hastanın test sonuçları yorumlanır (6, 22).

RDD verileri, laboratuvarlarda delta-check için kullanılabilir. Bu veriler aynı zamanda hastanenin laboratuvar bilgi yönetim sistemine (LBYS) uyarlanabilmektedir (37).

RDD tahmini için sağlıklı bireylerden alınan BV verilerinin bazı teorik dezavantajları vardır. Örneğin akut patolojik durumlardaki birey içi biyolojik varyasyon, sağlıklı bireylerde görüldenden daha büyük olabilir ve sağlıklı bireylerden elde edilen bu RDD'lerin kullanılması, hastalardaki değişikliklerin yanlış pozitif saptanmasına yol açabilir. Aynı zamanda RDD'ler sabit değildir ve önemli bir değişikliğin kısa vadede, daha uzun bir zaman aralığında olduğundan daha küçük olması muhtemeldir (6, 22). Bu nedenle RDD'ler, klinik durumun iyi tanımlandığı, incelenen referans grubunun hastalık ve tedavi açısından homojen olup öngörülecek olay tüm hastalar için aynı olduğu ve kullanılan analitik prosedürün iyi kontrol edildiği durumlarda hesaplanırsa, hastanın durumu hakkında daha doğru bilgi sağlayabilir (38).

Toplam varyasyon, preanalitik varyasyon, analitik varyasyon ve birey içi biyolojik varyasyonun toplamından oluşmaktadır. Toplam varyasyonu formüle dökmek istersek tüm bu varyasyonlar Gaussian dağılım gösterdiği için standart deviasyon (SD, standart sapma) cinsinden hesaplanabilir (37).

$$SD_T^2 = SD_P^2 + SD_A^2 + SD_I^2 \text{ veya } SD_T = (SD_P^2 + SD_A^2 + SD_I^2)^{1/2}$$

Laboratuvarlarda varyasyonların genellikle CV [(SD/Aritmetik Ortalama)*100] cinsinden kullanıldığı ve aritmetik ortalamalar aynı analitlerde aynı olacağı için formülü yeniden düzenlersek aşağıdaki gibi olacaktır (37).

$$CV_T^2 = CV_P^2 + CV_A^2 + CV_I^2 \text{ veya } CV_T = (CV_P^2 + CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Prealitik süreç standardize edilirse preanalitik varyasyon ihmal edilebilir. Böylece toplam varyasyon; $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ formülüyle ifade edilir (37). Seri ölçümlerde her bir sonucun varyasyonu hesaplanırken Z skoru kullanılır. Z skoru çift yönlü olduğunda ve güven aralığı %95 alındığında, Z skoru 1.96'ya eşittir. Böylece formül aşağıdaki gibi olmaktadır (22, 37).

$$CV_T = \pm Z * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} \rightarrow CV_T = 1.96 * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Bireysel varyasyonların toplamı toplam varyasyonu verdiği için bu şekilde de formülize edilebilir. Toplam varyasyon = $[(\text{birinci testin varyasyonu})^2 + (\text{ikinci testin varyasyonu})^2]^{1/2}$

İki formül birleştirilip sadeleştirildiğinde Toplam varyasyon = $\sqrt{2} * 1.96 * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ olarak bulunur. Seri ölçüm sonuçları arasındaki farkın bu değerden büyük olması farkın anlamlı olduğunu gösterir. Bu değere kritik fark/RDD denilmektedir. Formülde yerine yazarsak RDD aşağıdaki şekilde hesaplanabilir (37).

$$RDD = \sqrt{2} * 1.96 * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

CV_A değeri, iç kalite kontrol sonuçlarından elde edilirken, CV_I değeri güncel veri bankalarından (EFLM Biological Variation Database) alınmalıdır (37).

Formüldeki CV_A değeri biası sabit kabul ederek biastan kaynaklanan varyasyonu ihmal eder. Bununla birlikte yeniden kalibrasyon verilmesi, reaktif lot numarasının değişmesi gibi durumlarda, iki ölçüm arasındaki bias değişimi saptanabilirse RDD formülüne doğrusal eklenebilir (37). Böylece yeni formül aşağıdaki gibi olmaktadır:

$$RDD = \Delta B + [\sqrt{2} * 1.96 * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}]$$

Standart bir RDD hesaplamasında numunelerin normal bir dağılım izlemesi beklenir. Bu durumda klasik RDD formülü kullanılabilir. Fakat CV'lerle çalışırken RDD limitleri genellikle simetrik değildir. Eğer veriler normal dağılmıyorsa veya $CV_I < \%12$ ise formülün logaritmik hali (ln-RDD) önerilmektedir (39).

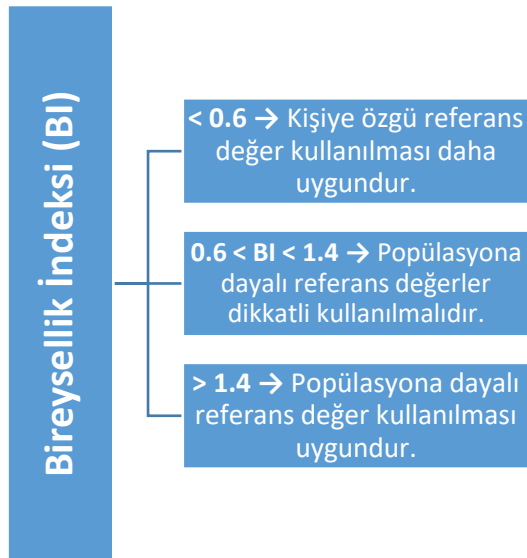
$$RDD_{\ln}(\alpha) = \%100 * \exp(\pm Z_{\alpha} * \sqrt{2} * (CV_{\ln A}^2 + CV_{\ln I}^2)^{1/2})$$

2.6. Bireysellik İndeksi (Index of Individuality, BI)

Bireysellik indeksi, birey içi biyolojik varyasyonun bireyler arası biyolojik varyasyona oranının niceliksel bir ölçüsüdür. Ve $BI = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / CV_G$ denklemi ile gösterilir (40). Analitik varyasyon birey içi biyolojik varyasyondan küçükse formül $BI = CV_I / CV_G$ olarak sadeleştirilebilir. Mevcut modern otomatize analitik sistemler ile genellikle bu sağlanabilmektedir (16, 41).

Bireysellik indeksi ne kadar düşükse analitin bireyselliği o kadar yüksektir. Biyolojik varyasyon ölçümleri, birçok analitin belirgin bireyselliğe sahip olduğunu göstermektedir (40, 41). Bireysellik indeksi <0.6 olarak hesaplandığında, belirli bir birey için olağandışı sonuçların saptanmasında geleneksel popülasyona dayalı referans değerlerinin yeri çok sınırlıdır. Bireysellik indeksi >1.4 ise, hasta sonuçlarının popülasyona dayalı referans değerlerle karşılaştırılması kullanışlı olmaktadır (42).

Referans değerlerin yaş ve cinsiyet gibi faktörlere göre sınıflandırılmasının önemi bireysellik indeksi hesaplanarak anlaşılabilir. Tüm grup için bireysellik indeksi, kadınlar için ayrı ve erkekler için ayrı bireysellik indeksi hesaplandığında, tüm grup için bireysellik indeksi cinsiyete göre sınıflandırma yapıldıktan sonra hesaplanan bireysellik indeksinden daha düşük bulunmuştur. Böylece cinsiyete göre sınıflandırma, geleneksel popülasyona dayalı referans değerlerinin faydasını arttırmaktadır (16).



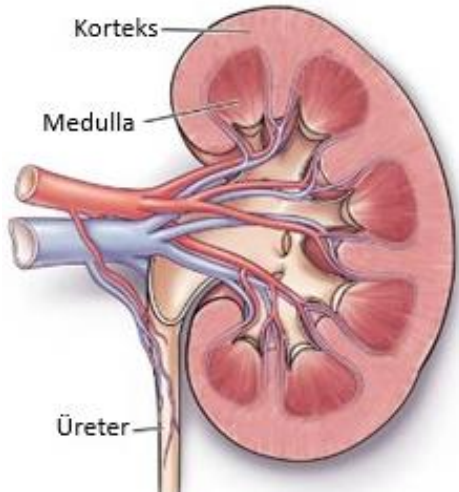
Şekil 4. Bireysellik indeksinin kullanımı (40).

2.7.Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları

Böbrekler peritonun arka tarafında bulunmaktadır ve yetişkin insanlarda bir böbrek yaklaşık 150 gram ağırlığındadır. Böbreklerin medial tarafında, hilum renale denilen renal arter ve venin, sinirlerin, lenfatiklerin ve üreterin böbreğe girip çıktığı girintili bir bölge bulunmaktadır. Böbreği aksiyel olarak ikiye böldüğümüzde karşımıza çıkan yapılar dıştan içe korteks ve medulladır (43).

Kalp debisinin %22'lik kısmı böbreklere gelmektedir. Renal arter böbreğe girdikten sonra dallanarak en son afferent arteriyolü oluşturmaktadır. Her bir glomerül kapillerinin distal uçları efferent arteriyolü oluşturmak için birleşmektedir. Renal dolaşımda efferent arteriyollerle ayrılmış glomerüler ve peritübüler kapillerler bulunmaktadır. Peritübüler kapillerler venöz sisteme dökülür, venöz sistem birleşerek en son renal veni oluşturarak böbreği terk etmektedir (43).

Böbrekler, afferent ve efferent arteriyollerin direncini ayarlayarak hem glomerüler hem de peritübüler kapillerdeki hidrostatik basıncı düzenleyerek glomerüler filtrasyon ve tübüler reabsorpsiyonun hızını değiştirebilmektedir (43).



Şekil 5. Böbreğin yapısı.

Böbrekler, normal vücut fonksiyonlarının sürdürülmesinde hayati bir önem taşımaktadır. Böbreklerin öncelikli kritik görevi, doku ve hücre metabolizması için kararlı bir ortam oluşturmaktır. Bunu, çözünen madde ve su taşınımını dengeleyerek, metabolik atık ürünleri

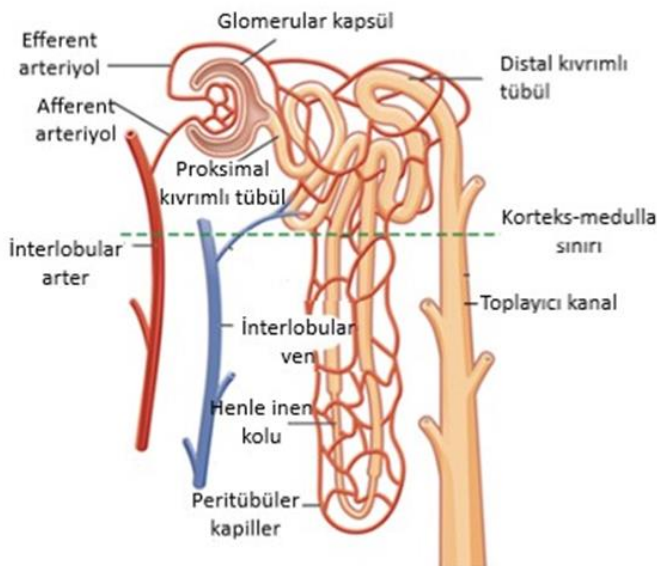
atarak ve vücuttaki asit-baz dengesini düzenleyerek gerçekleştirmektedir (44). Bunun dışında böbreklerin birçok önemli fonksiyonu bulunmaktadır (43).

Tablo 5. Böbreklerin fonksiyonları (43).

Metabolik atık ürünlerin, ilaçların ve yabancı kimyasalların atılımı
Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
Vücut sıvısı ozmolalitesinin düzenlenmesi
Arter basıncının düzenlenmesi
Asit-baz dengesinin düzenlenmesi
Hormonların salgılanması (kalsitriol ve eritropoetin gibi), metabolizması ve atılımı
Glukoneogenez

İnsandaki her bir böbrek, yaklaşık 1 milyon nefron içerir. Nefron böbreğin en küçük fonksiyonel birimidir. Böbrekler, kaybedilen nefronların yerine yenisini üretemez. Bu nedenle, böbrek hasarı veya normal yaşlanma ile nefron sayısında azalma meydana gelmektedir (43).

Her bir nefron böbreğe gelen kanın süzülmesi glomerül ve filtre edilen sıvının idrara dönüştürüldüğü tübüllerden oluşmaktadır. Glomerül, kapillerlere göre daha yüksek hidrostatik basınca sahip, dallanan ve anastomoz yapan glomerüler kapillerlerden oluşur. Glomerüler kapillerler, epitel hücreleri tarafından sarılır ve Bowman kapsülünü oluşturur (43).



Şekil 6. Nefronun yapısı.

Glomerülden süzülen sıvı, Bowman kapsülüne, oradan proksimal tübüle ve sonrasında Henle koluna geçer. Her Henle, bir inen ve çıkan bir koldan oluşur. Çıkan kolun sonunda, makula densa denilen özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşan bir plak bulunur. Sıvı, makula densadan distal tübüle oradan kortikal toplama tübülüne geçer. 8-10 kortikal toplama tübülü birleşerek medullar toplama kanalını oluşturur. Toplayıcı kanallar giderek daha büyük kanallar oluşturur ve oluşan idrar renal pelvise dökülür (43).

İdrar, üç temel süreç sonucunda meydana gelir; filtrasyon, reabsorbsiyon ve sekresyon (45). İdrar oluşumu plazmanın glomerüler kapillerden Bowman kapsülüne filtre edilmesiyle başlar. Plazma proteinleri ve hücresel elemanlar dışında çoğu madde serbestçe filtre edilir, bu sıvıya glomerüler filtrat (ultrafiltrat) denir ve çoğu maddenin konsantrasyonu plazmadakiyle hemen hemen aynıdır (43, 46). Filtre edilen sıvının içeriği tübüllerden geçerken, suyun ve spesifik çözünen maddelerin reabsorbsiyonu ve diğer maddelerin peritübüler kapillerlerden tübüllere salgılanmasıyla değiştirilir. Tüm bu işlemlerden sonra oluşan idrar, ultrafiltratın %1-2'si kadar bir hacme sahiptir (46).

Sağlıklı bir kişide atılan idrarın %94'ünü su oluşturur, kalan kısım ise çözünenlerden oluşmaktadır (45). İdrarın solüt içeriği ve hacmi kişinin sağlık durumuna, beslenme durumuna, fiziksel aktivitesine göre değişmektedir. Normal sağlıklı bir kişinin idrarı sarı ve berrak olmalı, glikoz, keton, bilirubin içermemeli, hücre ve protein ya bulunmamalı ya da referans aralık içinde olmalıdır (47).

İdrar örneği toplanırken yapılacak testlere göre toplanacak idrar örneği türü ve alma tekniği değişmektedir (47). İdrar örneği sabah ilk idrar, spot idrar veya 24 saatlik idrar olabilirken alma tekniği ise rutin idrar, orta akım idrar, kateterden alınan idrar, suprapubik aspirasyon veya pediatrik idrar poşetleriyle toplanan idrar olabilmektedir (48).

2.8.Böbrek Fonksiyon Testleri

Kreatinin

Kreatinin, kreatin ve kreatin fosfat metabolizmasının son ürünü ve glomerüler filtrasyondan sonra idrarla atılan protein olmayan azotlu bir metabolittir (49, 50). Plazma kreatinin ölçümleri ve renal klirensi, böbrek fonksiyonunun tanısal göstergeleri olarak kullanılır (49).

Kreatin, ağırlıklı olarak böbrek ve karaciğerde üretilen azotlu bir organik asittir. Kreatin fosfat ise özellikle yoğun kas kasılmalarının erken evrelerinde, hazır bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Kreatin, kreatin kinaz ile iskelet ve kalp kasında kreatin fosfata dönüştürülür. İskelet kasında kreatin ve kreatin fosfat denge halindedir (50).

Kastaki bir kısım serbest kreatin, spontan ve geri dönüşümsüz olarak non-enzimatik anhidrasyon ile sabit hızda kreatinine dönüşür. Bu nedenle her gün üretilen kreatinin miktarı ve kan kreatinin konsantrasyonu neredeyse sabittir (49). Ancak kreatin, özellikle sığır etinde bulunur ve pişirildikten sonra kreatinine dönüştürülür. Bu nedenle büyük miktarda pişmiş et tüketimi serum kreatininde ve GFR'de akut ve önemli bir artışa neden olabilir (50).

Kreatinin düşük moleküler ağırlığa sahiptir ve albümine bağlı olmadığından glomerülden serbestçe filtre edilir. Proksimal tübülden anyonik/katyonik salgı yolları ile tübüler sekresyona uğrar (50). Bu nedenle kreatinin klirensi GFR'yi olduğundan fazla tahmin etmektedir (51).

GFR hesaplamasında en yaygın kullanılan endojen belirteç, kolay bulunabilen ve ucuz olan kreatinindir. Fakat kreatinin konsantrasyonu (serum/plazma) yaş, cinsiyet, egzersiz, kas kütlesi, beslenme şekli gibi durumlardan etkilenmektedir. Günlük idrar kreatinin atılımı erkeklerde kadınlardan daha yüksektir ve atılım yaşla birlikte azalmaktadır (52). Ayrıca kreatinin konsantrasyonu, GFR'nin %50 kaybına kadar referans aralığında kalabilmektedir (50). Artmış kan kreatinin konsantrasyonu genellikle bozulmuş böbrek fonksiyonunu gösterse de, sağlıklı bir kan kreatinin düzeyi normal böbrek fonksiyonunu göstermeyebilir. Tüm bu sınırlamalar nedeniyle, böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için serum/plazma kreatinin ölçümünün tek başına kullanılması önerilmemektedir (52).

Kreatinin atılımı aynı spot idrar numunesinde bulunan diğer analitlerin idrarla atılımını normalleştirme yöntemi olarak da kullanılmaktadır. Bu oranlama, hasta numuneleri arasındaki hacim farklılıkları için kaba bir düzeltme sağlamaktadır (52).

Böbrek fonksiyon testi olmanın yanı sıra serum kreatinini, büyük ölçüde iskelet kası kaynaklı olduğundan, böbrek fonksiyonu stabil iken kas kütlesini tahmin etmek için kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (50).

Enzimatik ve Jaffe yöntemleri, serum kreatininini ölçmek için kullanılan kolorimetrik tekniklerdir (49-51). Jaffe yönteminde kreatinin, alkali sodyum pikrat ile reaksiyona girerek turuncu-kırmızı bir renk oluşturur. Askorbik asit, glikoz, asetoasetat gibi kromojenler ve

bilirubin gibi pigmentler, reaktiflerle tepkimeye girerek yanlış kreatinin sonuçlarına neden olabilmektedir (50).

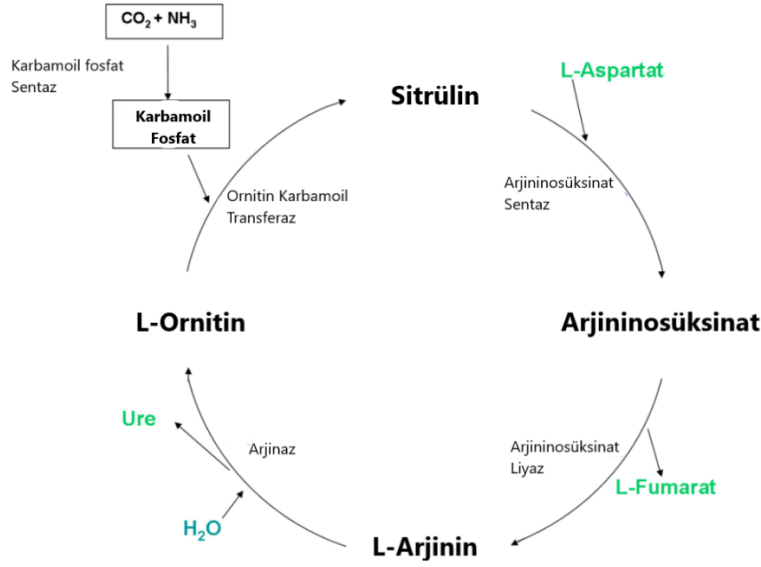
Enzimatik yöntem, farklı ve ardışık enzimatik reaksiyonlara dayanmaktadır. Enzimatik yöntemin sensitivite ve spesifitesi Jaffe yönteminden daha yüksektir (51). Enzimatik ve Jaffe yöntemleri karşılaştırıldığında düşük serum kreatinin düzeylerinde enzimatik yöntemin daha duyarlı olduğu görülmektedir. Bu nedenle pediatrik popülasyonda, düşük kas kütlesine sahip bireylerde ve kromojen varlığında enzimatik yöntem tercih edilmelidir (50).

İzotop dilüsyon kütle spektrometresi (IDMS) ve yüksek basınçlı/performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), gibi yöntemler de serum kreatinin ölçümünde kullanılabilir. Birçok laboratuvar, hem serum hem de idrarda kreatinin ölçümü için aynı yöntemin farklı uyarlamalarını kullanmaktadır (49).

Serum ve idrar kreatinini, +4°C'de 7 gün stabildir ve -20°C'nin altında dondurularak saklandığında uzun süre stabilitesini korumaktadır (49). İdrar numunesinin belirtilmedikçe katkı maddesi olmadan, -80°C'de saklanması öneriler arasında yer almaktadır (53).

Üre

Üre, $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ formülüne sahip, polar, suda yüksek oranda çözünen, yüksüz bir moleküldür. Bir üre çözeltisi renksiz, kokusuzdur ve nötr pH'a sahiptir (54). Üre, insanlarda protein katabolizmasının azot içeren ana metabolitidir (49). Karaciğerde gerçekleşen üre döngüsünün fizyolojik önemi amonyağı çok daha az toksik olan üreye dönüştürmektir. Siroz gibi üre döngüsünün gerçekleşemediği hastalıklarda, hepatik ensefalopatiye neden olan amonyak birikimi görülebilmektedir. Vücut azot dengesi, üre üretiminin düzenlenmesi ile kontrol edilmektedir (54).



Şekil 7. Üre döngüsü.

Ürenin %90'dan fazlası idrarla atılmaktadır ve insanlarda, idrarla günlük üre atılımı yaklaşık 30 gramdır. Geri kalan %10'luk kısım ise gastrointestinal sistem, ter ve gözyaşı ile atılmaktadır (49, 54). Üre, glomerül tarafından süzöldükten sonra tübüller tarafından aktif olarak emilmez veya salgılanmaz. Ancak ürenin %40-70'i pasif olarak interstisyuma geçerek kana karışmaktadır (49). İdrar üresi, idrarın konsantrasyon mekanizmasında temel bir rol oynar ve idrarla atılan günlük üre miktarı, protein yıkım hızı ile doğrudan ilişkilidir.

Serum ve idrar üre ölçümü, böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Diyaliz sıvılarındaki üre ölçümü, renal replasman tedavisinin yeterliliğini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Serum üre istemi için kan üre nitrojeni (BUN) terimi kullanılmaktadır, bu terminoloji tam olarak doğru değildir çünkü kan, üre analizi için nadiren kullanılmaktadır (49). Ortalama protein alımı ile idrarda atılan günlük üre nitrojeni 12-20 g'dır. Ürede bir artış, prerenal, renal ya da postrenal sebeplerden kaynaklanmanın yanı sıra artan protein katabolizması, yüksek protein alımı, major gastrointestinal kanamadan sonra kan proteinlerinin yeniden emilimi, kortizol ile tedavi gibi birçok faktörle de ilişkili olabilmektedir. Bu nedenle ürenin böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde sınırlı bir rolü vardır (49, 54).

Vücut sıvılarındaki üre miktarını belirlemek için kimyasal ve enzimatik yöntemler kullanılmaktadır. Kimyasal yöntemlerin çoğu Fearon reaksiyonuna dayanmaktadır. Bu reaksiyonda üre ile aynı çözeltide bulunan diasetil monoksimin açığa çıkardığı sarı renk 540 nm'de okunmaktadır. Fakat bu yöntemin yerini büyük ölçüde enzimatik yöntemler almıştır.

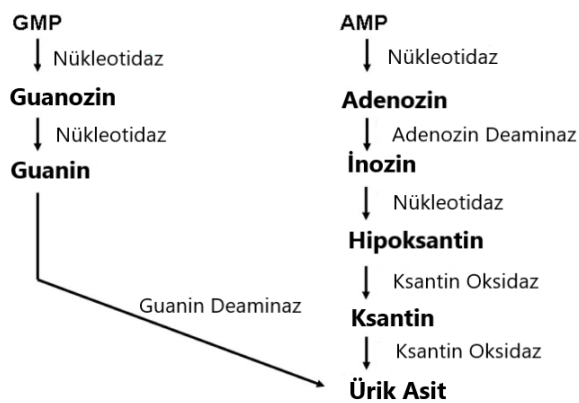
Enzimatik yöntemlerde ise amonyak üretmek için üre üreaz ile ön hidrolize uğratılmaktadır. Üreaz-Glutamat dehidrogenaz ile üre ölçümü referans yöntem olarak kabul edilmiştir. Bazı hasta başı test cihazlarında kullanılan bir başka üre ölçüm yöntemi ise amonyum iyonu seçici elektrot kullanılan potansiyometrik yöntemdir (49).

Remer ve ark. yaptığı çalışmaya göre koruyucu eklenmeden yaklaşık -20°C'de 10 yıl kadar saklanan insan idrarında üre sonuçlarının yüksek stabilite ve ölçüm geçerliliği gösterdiği bulunmuştur (55).

Ürik Asit

Ürik asit, diyetle alınan ve endojen yolla üretilen pürin metabolizmasının son ürünüdür. Ksantin ksantin oksidaz tarafından katalizlenmesi sonucu oluşmaktadır (56). Birçok memelide ürik asit karaciğerde bulunan ürikaz enzimi ile allantoini oluştururken insanlarda ürikaz enzimi inaktiftir (57). Ürik asit insanlarda başlıca karaciğerde olmak üzere bağırsak, kas, böbrek ve damar endotelinde sentezlenmektedir (58).

Ürik asit zayıf bir organik asittir ve fizyolojik pH'da esas olarak ürik asit tuzu olan ürat olarak bulunmaktadır (57, 59). Kandaki ürat konsantrasyonu arttıkça ürik asit kristal oluşumu artmaktadır. Ürik asidin suda çözünürlüğü düşüktür ve insanlarda kanda ürik asit konsantrasyonu çözünürlük sınırına (6.8 mg/dL) yakındır. Ürik asit konsantrasyonu 6.8 mg/dL'i geçtiği zaman, monosodyum ürat kristallerini oluşturmaktadır (59).



Şekil 8. Ürik asit oluşumu.

Ürik asitin endotel disfonksiyonuna, vasküler düz kas hücre çoğalmasına, artmış IL-6 sentezine ve nitrik oksit (NO) üretiminin bozulmasına neden olduğu bilinmektedir (60). Ürik asit aynı zamanda nitrojen atıklarının atılmasında görev alır ve antioksidan etkilere de sahiptir (61).

Kanda yüksek ürik asit seviyeleri (hiperürisemi), artmış ürik asit üretimi, bozulmuş renal ürik asit atılımı veya ikisinin kombinasyonu sonucu oluşabilmektedir (59). Hiperürisemi bazı hastalıklara zemin oluştururken bazı hastalıklar için de koruyucu rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalar, hiperüriseminin gut, böbrek taşı, akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığının yanı sıra hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklara da yol açabildiğini göstermektedir (58-60). Yine yapılan çalışmalarda hiperüriseminin multipl skleroz, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (56).

Ürik asitin 2/3'ü böbrekler, 1/3'ü gastrointestinal sistem tarafından atılmaktadır (62). Ürik asidin renal atılımı glomerüler filtrasyon, sekresyon öncesi reabsorbsiyon, sekresyon ve sekresyon sonrası reabsorbsiyon olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır (63). Ürik asidin tamamı glomerülden filtre edildikten sonra proksimal tübülün S1 segmentinde yaklaşık %90'ı reabsorbe edilmektedir. Sonrasında proksimal tübülün S2 segmentinde ürik asit sekrete edilmektedir. Sekresyon sonrası reabsorbsiyon ile filtre edilen ürik asidin yaklaşık %10'u idrara çıkmaktadır (59, 63).

Ürik asit konsantrasyonu serum, plazma, idrar ve ekshale edilen nefeste ölçülebilmektedir. Ürik asit ölçümü için, fosfotungstik asit yöntemi, ürikaz yöntemi, yüksek basınçlı/performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), kuru kimya sistemleri ve biyosensör yöntemleri kullanılabilmektedir (59).

Yapılan bazı çalışmalarda koruyucu içermeyen ve hemen veya sonradan koruyucu eklenen idrarlar arasında ürik asit sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (64, 65). Koruyucu eklenmeden -22°C'de yaklaşık 10 yıl saklanan idrar örneklerinde ürik asit sonuçlarının stabilitesinin yüksek olduğu bulunmuştur (55).

İdrar Albümini ve Total Proteini

Plazma dışında idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), tükürük, plevral ve peritoneal sıvı gibi birçok vücut sıvısı protein içermektedir. İdrar, plazmadan çok daha düşük protein

konsantrasyonuna sahiptir. İdrarda plazmadan farklı olarak Tamm-Horsfall proteini bulunmaktadır (66). Sağlıklı bir bireyde, Tamm-Horsfall proteini idrarda en çok bulunan proteindir (%50), bunu albümin (%20) ve immünoglobulinler (%5) izlemektedir (67).

Sağlıklı kişilerde, glomerüler kapiller moleküler ağırlığı <20.000 Dalton (Da) olan maddelere karşı geçirgendir. Filtrelendikten sonra, düşük moleküler ağırlıklı proteinler proksimal tübül tarafından reabsorbe ve metabolize edilirler (68). Sağlıklı bireylerde glomerüler filtrasyon bariyeri, albümin (66.438 Da) ve daha büyük proteinlerin idrara geçişini önler. Günlük 1-2 g albümin glomerüler bariyerdan geçer ve bu albüminin %99.9'u proksimal tübül hücreleri tarafından reabsorbe edilir, parçalanır ve idrarla atılır (66).

İdrarla >150 mg/gün protein atılımı proteinüri, 30-300 mg/gün albümin atılımı mikroalbüminüri (Mikro terimi albüminin daha küçük bir formunu değil, küçük miktarlarda atılımını ifade etmektedir.), >300 mg/gün albümin atılımı albüminüri olarak tanımlanmaktadır (68). Mikroalbüminüri diyabetik nefropatinin, kardiyovasküler ve renal hastalıkların erken ve hassas bir belirtecidir (67).

Proteinüri nedenleri glomerüler hasar, tübüler hasar, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin taşma proteinürisi ve postrenal proteinüri olmak üzere dört başlıkta incelenebilir:

Glomerüler proteinüride ana protein albümin olduğu için bazen albüminüri olarak da adlandırılmaktadır. Diyabet, sistemik lupus eritematozus (SLE), IgA nefropatisi, glomerülofritler, hepatit B ve C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonları gibi birçok hastalık glomerüler hasar oluşturmaktadır Albüminüri ortostatik (postüral), yorucu egzersiz ve ateşe bağlı olarak da gözlenebilmektedir. Fonksiyonel albüminüriler patolojik süreçlerden ayırt edilmelidir. Sabah ilk idrar örneği alınması postürün etkisini en aza indirerek ayrımı kolaylaştırmaktadır (66).

Tübüler proteinüride proksimal tübül tarafından azalan reabsorbsiyonun sonucunda idrarda düşük molekül ağırlıklı proteinler görülmektedir. Tübüler proteinüri, Fanconi sendromu gibi kalıtsal tübüler fonksiyon bozukluklarından, aminoglikozit, siklosporin, takrolimus, amfoterisin B gibi ilaçlardan, kadmiyum ve kurşun gibi ağır metal zehirlenmelerinden kaynaklanmaktadır (66).

Taşma proteinürisi, glomerülden süzülen düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin artan yükü tübüler alım kapasitesini aştığında ortaya çıkmaktadır. Hemoglobin, miyogloblin ve serbest Ig

hafif zincir proteinlerinin sırasıyla eritrositlerin parçalanması, kas hücrelerinin yıkımı ve multipl miyelom nedeniyle artışı taşma proteinürisine neden olmaktadır (66).

Postrenal proteinüri, alt üriner sistem yaralanması, inflamasyonu veya malignitesinden kaynaklanmaktadır. İdrarın mikroskopik incelemesi, malign hücreleri veya bakterileri göstererek tanıya yardımcı olabilir (66).

İdrarla atılan albümini/proteini ölçmek için 24 saatlik idrar, sabah ilk idrar, spot idrar veya yarı kantitatif dipstick testleri kullanılmaktadır. Dipstick testleri albümine diğer proteinlerden daha duyarlıdır. Bu nedenle majör glomerüler hasar için mükemmel tarama testleridir, ancak tübüler proteinüri ve taşma proteinürisini saptamada daha az faydalıdır. 24 saatlik idrar toplama işlemleri spot idrar testine göre daha zahmetlidir ve standardizasyonu zordur. Spot idrar albümin/total protein istendiğinde idrar kreatinini de istenmeli albümin/total protein konsantrasyonuna ek olarak albümin-kreatinin oranı (AKO) ve total protein-kreatinin oranı (PKO) da raporlanmalıdır. AKO için 30 mg/g sıklıkla sınır olarak kullanılmaktadır ancak kadınlarda daha düşük kreatinin atılımı olduğu için 32 mg/g gibi biraz daha yüksek değerler sınır olarak kullanılmaktadır. AKO sonuçlarının idrar albümin konsantrasyonundan üstün olduğu ve 24 saatlik idrar sonuçlarıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Total idrar proteini ölçme yöntemi, değişken bileşimi nedeniyle standardize edilemediği için idrar albümin ölçümü tercih edilmektedir fakat albümin ölçümü için mevcut yöntemler, total idrar proteini için kullanılan yöntemlerden daha pahalı olan immünolojik testlere dayanmaktadır (66, 69, 70).

Parekh ve ark. -70°C'de uzun süre saklanan idrar örneklerinde çalışılan idrar albümini ve idrar total proteininde minimal bir azalma olduğunu fakat bunun aşikâr böbrek hastalığının sınıflandırılmasında anlamlı olmadığını bulmuştur (71). Serbest hafif zincir monoklonal immünoglobulinler için 72 saat içinde analiz yapılacaksa idrar örneği +4°C'de, daha uzun süreler için - 80°C'de saklanmalıdır (72).

Amilaz

Alfa-amilaz, polisakkaritlerde bulunan 1,4- α -glikozidik bağıyı hidrolize eder. Amilaz, fonksiyonel bütünlük için kalsiyuma ihtiyaç duymaktadır. İnsan serumundaki amilaz, 6.9-7.0 pH arasında optimum aktivite göstermektedir. Amilaz böbrek glomerüllerinden geçebilecek kadar küçüktür ve fizyolojik olarak idrarda bulunan tek plazma enzimidir (73). Amilaz temel olarak tükürükte S-tipi amilaz ve pankreasta P-tipi amilaz olarak bulunur. Serum ve idrarda bulunan amilazlar da genellikle P-tipi ve S-tipi amilazdır. Sağlıklı bir yetişkinde P-tipi amilaz,

serumdaki toplam amilaz aktivitesinin yaklaşık % 50'sini oluşturmaktadır. Amilaz aktivitesi ayrıca overler, fallop tüpleri, akciğerler ve yağ dokusunda da bulunmaktadır. Bu nedenle bazı akciğer ve over tümörleri de amilaz aktivitesi içerebilir (73).

Toplam kan amilaz aktivitesi fizyolojik olarak sabittir ve akut pankreatit ile tükürük bezi enfeksiyonları amilaz aktivitesini arttırmaktadır. Akut pankreatitte serum amilaz aktivitesi semptom başlangıcını takiben 5-8 saat içinde artmakta ve 3. veya 4. günde normale dönmektedir (73). Serum amilaz yüksekliği akut pankreatit tanısında sıklıkla kullanılmasına karşın akut pankreatite özgü değildir (74). Bu nedenle akut karın ağrısı olan hastaların ayırıcı tanısında toplam enzim aktivitesi yerine P-tipi amilaz ölçümünün akut pankreatit tanısında klinik özgüllüğü %90 kadardır. Böbrek yetmezliğinde serum amilaz aktivitesi böbrek yetmezliğinin şiddetiyle orantılı olarak artmaktadır. Neoplastik hastalıklarda amilaz aktivitesi 50 kat kadar yükselebilmektedir (73).

Serumda makroamilazların varlığı da hiperamilazemiye neden olabilmektedir. Popülasyonun %1'inde görülen makroamilazlar, amilazlar ile immünoglobulinlerin oluşturduğu komplekslerdir. Makroamilazlar, büyük boyutları nedeniyle böbrek glomerüllerinden geçemezler ve amilaz aktivitesini yaklaşık 2-8 kat kadar artırabilirler (73).

İdrarla atılan amilaz miktarı da serum amilazı ile birlikte yükselir fakat idrar amilazı, serum amilazı normale döndükten sonra 7-10 gün daha yüksek seyretmeye devam etmektedir. İdrar amilazının uzun süreli yüksekliği psödokist veya apse varlığını göstermektedir. Amilazın renal klirensi, kreatinin klirensinin yaklaşık %3'ü kadardır ancak tübüler hasar ve glomerüler geçirgenliğin arttığı durumlarda amilaz klirensi artmaktadır. Örneğin akut pankreatitte amilaz klirensi önemli ölçüde artarak çoğunlukla kreatinin klirensinin %10'unu geçmektedir (75).

Amilaz klirensinin kreatinin klirensine oranı (Cam/Ccr) akut pankreatit tanısında kullanılan bir diğer laboratuvar testidir. Cam/Ccr'in yükselmesi akut pankreatit için spesifik değildir fakat serum amilazı, idrar amilazı ve Cam/Ccr'in eş zamanlı yükselmesi akut pankreatiti üçünden herhangi birinin yükselmesinden daha fazla düşündürmektedir. Ayrıca Cam/Ccr'in yükselmediği hiperamilazemi durumlarında akut pankreatit dışındaki tanılar düşünülmelidir (74).

$$\% \text{ Cam/Ccr} = [(\text{İdrar amilazı}) / (\text{Serum amilazı})] * [(\text{Serum kreatinini}) / (\text{İdrar kreatinini})] * 100$$

Heparin dışında kullanılan yaygın antikoagülanlar Ca^{+2} (kalsiyum) şelatladıkları için amilaz aktivitesini inhibe etmektedirler. Bu nedenle amilaz ölçümü için serum ya da heparinize plazma kullanılmalıdır. Amilaz oldukça stabildir ve oda sıcaklığında 4 gün, $-4^{\circ}C$ 'de 2 hafta, $-25^{\circ}C$ 'de 1 yıl ve $-80^{\circ}C$ 'de 5 yıl boyunca aktivitesi tamamen korunarak depolanabilmektedir (73).

Kalsiyum

Kalsiyum (Ca^{+2}) insan vücudunda en çok bulunan mineraldir ve insan vücudunda sentezlenmemektedir bu nedenle esas olarak diyetle alınması gerekmektedir (76). Kalsiyumun yaklaşık %99'u iskelette bulunmaktadır (77). Kalsiyum plazmada serbest (%50), plazma proteinlerine bağlı (%40) ve fosfat, sitrat gibi küçük anyonlarla kompleks (%10) olmak üzere üç formda bulunmaktadır (77, 78). Serbest kalsiyum biyolojik olarak aktif olan formdur. Proteinlere bağlanan kalsiyum ise albümine (%80) ve globulinlere (%20) bağlanmaktadır (79). Kalsiyumun plazma konsantrasyonu parathormon (PTH) ve aktif D vitamini ($1,25(OH)_2D$) tarafından bağırsaktan kalsiyum emilimi, böbrekten reabsorbsiyon ve kemikten değişimin etkisiyle sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (77, 78).

Glomerüllerden filtre edilen serbest ve kompleks formdaki kalsiyumun yaklaşık %60-70'i proksimal kıvrımlı tübülde, %20'si Henle kolunda, %10'u distal kıvrımlı tübülde ve %5'i toplayıcı kanalda reabsorbe olmaktadır. Kalsiyumun proksimal kıvrımlı tübülde reabsorbsiyonu sodyum ve suyun reabsorbsiyonuna paralel pasif olarak gerçekleşmektedir. İdrarla atılan kalsiyum miktarı 100-200 mg/gün kadardır (77).

Kalsiyum ölçüm yöntemleri, serbest ve total kalsiyumu ölçmektedir. Serbest kalsiyum, biyolojik olarak aktif olduğu ve PTH ile $1,25(OH)_2D$ tarafından sıkı bir şekilde düzenlendiği için kalsiyum durumunun en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir. İdrar ve serum total kalsiyum ölçümü spektrofotometre, atomik absorpsiyon spektrofotometresi (AAS) ve iyon selektif elektrot (ISE) yöntemleri ile ölçülmektedir (78). Kalsiyum tuzları idrar örneklerinde çökelebilmektedir, bunu önlemek için idrar örneklerine 6 mol/L HCl asit çözeltisi eklenebilir (78).

Koruyucu eklenmeden $-22^{\circ}C$ 'de yaklaşık 10 yıl saklanan idrar örneklerine kalsiyum sonuçlarının stabilitesinin yüksek olduğu bulunmuştur (55). Yapılan bazı çalışmalarda koruyucu içermeyen ve hemen veya sonradan koruyucu eklenen idrarlar arasında kalsiyum sonuçları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (64, 65).

Sodyum

Sodyum (Na^+), hücre dışı sıvının ana katyonudur. Na^+ , inorganik katyonların yaklaşık %90'ını oluşturduğu için plazma ozmotik gücünün de yaklaşık yarısından sorumludur (80). Diyetle alınan sodyum böbrekler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Günlük alınan sodyumun yaklaşık %95'i 24 saat içinde idrarla atılmaktadır fakat günlük renal atılım hızı 24 saat boyunca sabit değildir (81). Geri kalan sodyum ise ter ve dışkı ile atılmaktadır (82).

Böbreklerden sodyumun su ile atılımı vücut sıvı dengesini ve osmolalitesini kontrol eden birincil mekanizmadır ve bu nedenle sodyum kan basıncı ile yakından ilgilidir (82). Sodyum atılımı intravasküler hacim genişledikçe artmakta, hacim azaldıkça azalmaktadır (83). Diyetle fazla sodyum alınması hipertansiyon ve kardiyovasküler olay riskini arttırmaktadır (84). Hipertansiyon diyetle alınan sodyum miktarı 100 mmol/gün'ü aştığında görülmektedir. Birçok ülkede günlük sodyum alımı bu eşiği aşmaktadır. Bu nedenle DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) gibi kuruluşlar günlük sodyum alımı için önerilerde bulunmaktadır ve birçok ülke aşırı sodyum alımını azaltmak için çalışmaktadır (85, 86).

Günlük tuz alımını değerlendirmede altın standart 24 saatlik idrar toplanmasıdır. Ancak spot idrar ve zamanlı idrar da hasta için toplaması daha kolay olduğu, daha hızlı sonuç alındığı ve personel için daha az eğitim gerektirdiği için alternatif olarak kullanılmaktadır (81). Kawasaki ve Tanaka metodları kullanılarak spot idrardan elde edilen sodyum/kreatinin sonuçları ile 24 saatlik sodyum atılımı tahmin edilebilmektedir (87, 88).

Glomerüllerden serbest süzülen sodyumun %70-80'i proksimal tübüllerde aktif olarak reabsorbe olur; elektriksel nötrlüğü ve ozmotik eşdeğerliği korumak için su ve klor (Cl^-) da pasif olarak reabsorbe olur. Çıkan Henle kolunda Na^+ , Cl^- ile birlikte aktif olarak reabsorbe olur. Distal tübülde sodyumun düzenlenmesi aldosteron ve antidiüretik hormon (ADH) ile olmaktadır. Aldosteron, sodyumun reabsorbsiyonunu ve potasyumun salgılanmasını uyarmaktadır. ADH ise kan hacmi azaldığında veya plazma osmolalitesi arttığında salgılanır ve suya karşı tübüler geçirgenlik artmaktadır (80).

Sodyum ölçümü AAS, ISE ve spektrofotometre ile ölçülmektedir. Günümüzde ISE yöntemleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır (80).

Sodyum analizi için serum, plazma ve idrar numuneleri kullanılabilir. Numuneler +4°C'de saklanabilir ya da dondurulabilir (80). Koruyucu eklenmeden -22°C'de yaklaşık 10 yıl saklanan idrar örneklerinde sodyum sonuçlarının yüksek stabiliteye sahip olduğu bulunmuştur (55).

Potasyum

Potasyum (K^+) hücre içinin ana katyondur. Diyetle alınan K^+ gastrointestinal sistemden emilir, küçük bir kısmı hücreler tarafından alınırken kalan kısım böbrekler tarafından (yaklaşık %90'ı) atılmaktadır (80, 89). Geri kalan potasyum dışkı ve ter ile atılmaktadır. Böbrek dışı potasyum kayıpları ishal, ciddi yanıklar ve aşırı/uzun süreli terleme durumlarında artış gösterebilmektedir (89).

Potasyum böbrek glomerüllerinden serbestçe filtrelenmektedir ve yaklaşık %70-80'i proksimal tübül ve Henle kolunda reabsorbe edilmektedir. Proksimal tübüldeki reabsorbsiyon pasif olarak gerçekleştirilmektedir. Distal tübülden K^+ salgılanması ise değişkendir, hücre içi K^+ konsantrasyonuna ve hücresel geçirgenliğe bağlıdır. Aldosteron, Na^+ reabsorbsiyonunu, K^+ sekresyonunu artırır. Aldosteron sekresyonunun diurnal ritmi, renal potasyum atılımını değiştirdiği için spot idrar örneklerinde dikkate alınmalıdır (89).

Meyve ve sebzelerde bulunan potasyum miktarı tahıl ve ete göre daha yüksektir. Gıdaların tuzlanması ile gıdalardaki sodyum miktarı artarken potasyum miktarı azalmaktadır. Batı tarzı beslenme sonucu potasyumdan fakir, sodyumdan zengin bir diyet meydana gelmiştir (89). Bu nedenle, kılavuzlara göre değişiklik göstermekle birlikte, yetişkinler için 3.500–4.000 mg/gün kadar potasyum alınması tavsiye edilmektedir (90). Düşük potasyumlu diyetin glukoz intoleransı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskiyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (89, 90). Aynı zamanda potasyumdan yeterli bir diyet kemik sağlığı açısından gereklidir ve tekrarlayan böbrek taşlarını, inme riskini azaltmaktadır (91).

Potasyum ölçümü de sodyum ölçümü gibi AAS, ISE yöntemleriyle ve spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Günümüzde ISE yöntemleri daha yaygın kullanılmaktadır (80). Koruyucu eklenmeden yaklaşık -20°C'de 10 yıl kadar saklanan idrar örneklerinde potasyum sonuçlarının yüksek stabiliteye sahip olduğu bulunmuştur (55).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

“Sağlıklı Bireylerde Sabah İlk İdrar Örneğinde İdrar Analitlerinin Birey İçi ve Bireyler Arası Biyolojik Varyasyonu” başlıklı çalışmamız EFLM tarafından kurulan biyolojik varyasyon çalışma grubunun (WG-BV) yayınladığı proje ve biyolojik varyasyon verileri için kritik değerlendirme kontrol listesi (BIVAC) göz önüne alınarak planlanmıştır (23, 92).

Çalışmamız, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 2022/06-02 nolu kararı ile onaylanmıştır. Etik kurul karar formu Ek 1’de yer almaktadır.

3.1.Çalışma Grubu ve Gönüllü Seçimi

Çalışmamız Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi’nde görev yapan, 15 kadın, 15 erkek olmak üzere toplam 30 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Gönüllü seçiminde, WG-BV tarafından belirlenen dâhil etme ve dışlama kriterleri ve Ek 2’de yer alan, bireylerin sağlık durumunu ve yaşam stilini değerlendirmek için yapılan anket formu temel alınmıştır (23). Ayrıca çalışmadan önce gönüllülerde aktif enfeksiyon tespiti ve genel sağlık durumu değerlendirmesi için rutin biyokimya analizi yapılmıştır.

Dâhil Etme Kriterleri

- Çalışma için gönüllü olmak
- Kendini genel anlamda iyi hissetmek
- 18 yaşından büyük olmak
- Sigara veya alkol kullanmamak

Dışlama Kriterleri

- Kronik hastalık varlığı (diyabetes mellitus varlığı, insülin-oral ilaç kullanımı veya açlık serum glikozunun >126 mg/dL olması, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı varlığı, dislipidemi varlığı, talasemi gibi hemoglobinopatiler için aile öyküsü olması, kanser öyküsü olması)
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Hepatit B (HBV), hepatit C (HCV) ve HIV için taşıyıcı olmak
- Son 4 hafta içinde hastanede yatmış olmak veya son 3 ayda kan bağıışı yapmış olmak
- Hamile, emziren veya doğumdan sonraki 1 yıl içinde olan kadınlar

- Düzenli ilaç kullanmak (reçeteli veya reçetesiz)
- Düzenli olarak bitkisel supplement kullanmak
- Numune toplama esnasında özel diyet ya da uzun süreli açlık

3.2.Katılımcı Yaş Ortalaması ve Aralıkları

Tablo 6. Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların yaş aralıkları ve yaş ortalamaları.

	<u>Yaş Aralığı</u>	<u>Yaş Ortalaması</u>
Kadın	27-46	34.8
Erkek	26-49	37.3
Tüm Grup	26-49	36.0

3.3.Çalışmanın Gücü ve Süresi, Numune Türü, Sayısı ve Toplama Aralığı

Çalışmamızın bu aşaması planlanırken Røraas ve arkadaşlarının yaptığı çalışma dikkate alınmıştır (93). Çalışma verileri için gücün 1.00 olması amaçlandı ve 15 kadın, 15 erkek toplam 30 sağlıklı gönüllüden, 10 numune haftada bir defa olacak şekilde toplandı. Numune türü olarak, 24 saatlik idrarı en iyi şekilde yansıtmaması, mesanede beklemiş idrar olması ve 24 saatlik idrarla karşılaştırıldığında preanalitik hata olasılığının daha az olması nedeniyle sabah ilk idrar örneği seçildi.

3.4.Örneklerin Toplanması, Hazırlanması ve Saklanması

Gönüllülere numune toplama koşulları (toplanmadan önceki gece mesanenin boşaltılması, gece idrara çıkılmaması ve sabah uyandıktan sonraki ilk idrarın tüpe toplanması, soğuk koşullarda taşınması ve en kısa sürede laboratuvara ulaştırılması, menstrüel kanama, grip, idrar yolu enfeksiyonunu düşündüren idrarda yanma, sık idrara çıkma olması halinde o hafta idrar verilmemesi) anlatıldı. 10 hafta boyunca her perşembe günü, 8 saat açlık sonrası gönüllüler tarafından sabah ilk idrarları aynı lot numaralı, koruyucu içermeyen, plastik idrar tüplerine toplandı. Karışıklık olmaması için tüm tüpler öncesinde 1-1, 1-2 30-9, 30-10 şeklinde birey ve hafta sayısını gösterecek şekilde numaralandırıldı. Numuneler çalışma gününe kadar -40°C'de, aynı dondurucuda saklandı.

3.5.Örneklerin Analizi

- Çalışmaya 15 kadın ve 15 erkek gönüllü ile başlandı. Numune toplamaya başladıktan sonra gönüllülerden birinin düzenli ilaç kullanmaya başlaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Gönüllülerden birinin yeterli sayıda numune toplayamaması nedeniyle toplamış olduğu numuneleri çalışmadan çıkarıldı. Çalışma 13 kadın 15 erkek toplam 28 kişi katılımıyla tamamlandı.
- 10 hafta boyunca toplanan 232 numune çalışma günü aynı anda dondurucudan çıkarıldı.
- Çalışma öncesi cihaz bakımları yapıldı, çalışılacak tüm analitler için kalibrasyon ve iç kalite kontrol çalışıldı.
- Çözünen numuneler aynı cihazda, aynı operatör tarafından, aynı lotlu reaktifler kullanılarak, aynı analitik oturumda tüm numuneler rastgele ve çift tekrar çalışılarak analiz edildi.
- Her numuneden iki tekrar olacak şekilde kreatinin, üre, ürik asit, albümin, total protein, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum analitleri çalışıldı.
- Numunelerin analizi Abbott Architect c16000 (Abbott Park, ABD) otoanalizöründe gerçekleştirildi.

3.6.Testlerin Ölçüm Yöntemleri

Kreatinin (mg/dL)

Metodoloji: Kinetik Alkali Pikrat

pH>7’de, numunedeki kreatinin pikrik asitle reaksiyona girerek kreatinin-pikrat kompleksi oluşturur. 500 nm’de absorbans verir. Absorbanstaki artış numunedeki kreatinin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. İdrar kreatinin ölçüm aralığı 1.24-839.21 mg/dL’dir.

Üre (mg/dL)

Metodoloji: Üreaz

Numune içinde bulunan üre, üreaz enzimi ile amonyak ve karbondioksit hidrolize edilir. İkinci bir reaksiyonda glutamat dehidrojenaz (GLDH), NADH’ın NAD’a (nikotinamid adenin dinükleotit) oksidasyonu ile birlikte amonyağı ve α -ketoglutaratı glutamat ve suya dönüştürür. Mevcut her mol üre için iki mol NADH okside edilir. 340 nm’deki absorbans azalışı numunedeki üre konsantrasyonu ile orantılıdır. İdrar üre ölçüm aralığı 40-1995 mg/dL’dir.

Ürik Asit (mg/dL)

Metodoloji: Ürikaz

Ürik asit ürikaz tarafından allantoine okside edilir. Bu sırada hidrojen peroksit (H_2O_2) üretilir. H_2O_2 , peroksidaz varlığında 4-aminoantipirin ve N,N-bis-(4-sulfobütil)-3- metilanilin, disodyum tuzu ile reaksiyona girer ve bir kinonimin renklendiricisi oluşturur. 604 nm'de, absorbansta ortaya çıkan değişiklik, numunedeki ürik asit konsantrasyonu ile orantılıdır. İdrar ürik asit ölçüm aralığı 2-261.3 mg/dL'dir.

Albümin (mg/dL)

Metodoloji: Türbidimetrik/İmmünotürbidimetrik

Bu yöntem, insan albüminine karşı poliklonal antikorlar kullanan türbidimetrik immünotektiktir. Bir örnek reaktiflerle karıştırıldığında, örnekteki albümin, reaktifte bulunan anti-insan albümin antikoruna ile birleşir ve çözeltideki bulanıklığı arttıran çözünmez agregat ortaya çıkarır. Bulanıklığın derecesi, örnekteki albümin konsantrasyonu ile orantılıdır ve optik olarak ölçülebilir. İdrar albümin rapor edilebilir aralığı 0.5-50 mg/dL'dir.

Total Protein (mg/dL)

Metodoloji: Benzetonyum klorür

Bu yöntem, benzetonyum klorürün protein denatüran maddesi olarak kullanıldığı bir türbidimetrik prosedürdür. İdrarda bulunan proteinler, benzetonyum klorür ile denatüre edilerek türbidimetrik olarak 404 nm'de kantitatif olarak ölçülür. İdrar total protein rapor edilebilir aralığı 6.8-200 mg/dL'dir.

Amilaz (U/L)

Metodoloji: Enzimatik/Kolorimetrik

Etiliden-4-NP-G7, 4,6-etiliden- α -(1,4)-D-glukopiranosil-Gx ve 4-nitrofenil- α -(1,4)-glukopiranosil-G(7-x) oluşturmak için α -amilaz ile hidrolize edilir. 4-nitrofenil- α -(1,4)-glukopiranosil-G(7-x) daha sonra α -glukosidaz ile glukoz monomerlerine ve kromofore (4-nitrofenol) hidrolize edilir. 404 nm'de, absorpsiyonda ortaya çıkan değişiklik, numunedeki α -amilaz konsantrasyonu ile orantılıdır. İdrar amilaz ölçüm aralığı 3-3300 U/L'dir.

Kalsiyum (mg/dL)

Metodoloji: Arsenazo-III

Arsenazo-III renklendiricisi, kalsiyum ile bir asit solüsyonunda reaksiyona girer. Oluşan mavi-mor bileşenin rengi 660 nm'de ölçülür, numunedeki kalsiyum konsantrasyonuna orantılıdır.

Sodyum ve Potasyum (mmol/L)

Metodoloji: Seyreltilmiş ISE (İndirekt)

Sodyum ve potasyum için iyon-selektif elektrotlar bu iyonların her biri için selektif membranlar kullanır. Nernst denkleminde uygun olarak referans ve ölçüm elektrotlarının arasındaki membranlarda bir elektrik potansiyel oluşur. Voltaj önceden belirlenmiş kalibratör voltajları ile kıyaslanır ve iyon konsantrasyonlarına dönüştürülür. İdrar sodyum rapor edilebilir aralığı 20-400 mmol/L'dir. İdrar potasyum rapor edilebilir aralığı 1-300 mmol/L'dir.

3.7.İstatistiksel Analiz

Veri analizi için IBM-SPSS Statistic 20 paket programı, Microsoft Office 365 Excel 2016 ve Analyse-it metot doğrulama sürümü kullanıldı.

BV çalışmaları için önerilen istatistiksel analiz yöntemi Fraser ve Harris tarafından ayrıntılı olarak açıklanmıştır (42). Røraas ve ark. CV_I ve RDD hesaplanmasında kullanılan model ve yaklaşımı tanımlamıştır (39). İstatistiksel analiz yapılırken bu yayınlardan faydalanıldı.

CV_A ve CV_I'nin homojenliğini belirlemek için sırasıyla Bartlett ve Cochran testleri kullanıldı (94, 95). Verilerin normal dağılımının değerlendirilmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı (96). Veriler normal dağılıma uygunluk göstermiyorsa logaritmik dönüşüm uygulanarak veriler tekrar değerlendirildi.

Her bireyin ortalama sonuçlarına göre aykırı (outlier) değerlerin tespiti için Dixon-Reed kriterleri kullanıldı ve tespit edilen aykırı değerler çıkarıldı (97). Cochran C testi tekrarlayan sonuçlardaki aykırı değerlerin tespitinde kullanıldı. Tüm gönüllülerin kararlı durumu (steady state), tüm çalışma dönemi boyunca verilerin medyan ya da ortalama grup değerleri doğrusal regresyon analizi ile doğrulandı. Cinsiyete göre ortalamaların farklarının değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t testi kullanıldı.

Elde edilen veriler iç içe girmiş varyans analizi (nested ANOVA) kullanılarak analiz edildi. CV dönüşümü $[SD/\text{aritmetik ortalama} \times 100]$ formülüne göre yapıldı. CV_I ve CV_G hesaplaması erkekler ve kadınlar için ayrı ayrı ve tüm bireyler için yapıldı. Her iki cinsiyet arasındaki CV_I ve CV_G farklılıklarını belirlemek için %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı (98). Erkekler ve kadınlarda ortalama değerler arasındaki farkları belirlemek için student t test kullanıldı. Erkekler ve kadınlarda ortalama değerler arasında anlamlı fark tespit edilirse APS hesaplamasında en düşük CV_G kullanıldı. BV verilerinin uygulanmasında tüm bireyler için tahmin edilen CV_I ve CV_G değerleri kullanıldı.

Bireysellik indeksini (BI) hesaplamak için CV_I ve CV_G kullanıldı. Bireysellik indeksi hesaplanırken iki farklı formül vardır. Bunlardan ilki $(CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / CV_G$ formülüdür. Ancak CV_A , CV_I 'nin yarısından küçükse bu formülde CV_A ihmal edilebilir. Analitik performans spesifikasyonlarını (B_A , CV_A , TE_a , MU) ve homeostatik ayar noktalarını belirlemek için gereken numune sayısını (NHSPs) hesaplariken CV_A , CV_I ve CV_G verileri kullanıldı. Bu hesaplamalar için aşağıdaki denklemler kullanılmıştır:

- I. $BI = CV_I / CV_G$
- II. $CV_A < 0.5 CV_I$
- III. $B_A < 0.25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$
- IV. $TE_a = (CV_A \times 1.65) + B$
- V. $MU < 2 \times 0.5 \times CV_I$
- VI. $NHSP = (Z \times [CV_A^2 + CV_I^2]^{1/2} / D)^2$

$$Z = 1.96 \text{ (} p < 0.05 \text{ için)}$$

$$D = \text{Homeostatik ayar noktasına istenilen yakınlığın yüzdesi}$$

II, III, IV ve V. formüller arzu edilen analitik performans spesifikasyonları içindir.

Logaritmik dönüşüm gerçekleştirilen verilerde RDD hesaplariken, Fokkema ve ark. tarafından önerilen formül kullanıldı (99).

- $SD_{A,\log} = + \log_e (CV_A^2 + 1)$
- $SD_{G,\log} = + \log_e (CV_G^2 + 1)$
- $SD^* = (SD_{A,\log}^2 + SD_{G,\log}^2)^{1/2}$
- $RDD = \%100 \times e^{((\pm Z \alpha x \sqrt{2} \times SD^*) - 1)}$

Yukarıdaki formüller kullanılarak yapılan hesaplamada %95 olarak belirlenen tek yönlü değişimin olasılık düzeyi için $Z = 1.65$ olarak kullanıldı.



4. BULGULAR

15 kadın ve 15 erkek gönüllü ile başladığımız çalışmamız 13 numaralı bireyin düzenli ilaç kullanmaya başlaması ve 27 numaralı bireyin düzenli örnek toplayamaması üzerine çalışmadan çıkarılması ile 13 kadın ve 15 erkek toplam 28 kişiyle tamamlandı. Gönüllü bireylerden 10 haftalık bir periyotta haftada bir kez aynı gün sabah ilk idrar örneği toplandı ve numuneler tek bir analitik oturumda çalışıldı ve Abbott Architect c16000 (Abbott Park, ABD) otoanalizöründe her bir parametre için elde edilen sonuçlar aşağıda yer alan tablolar ve şekillerde yer almaktadır.

4.1.Sabah İlk İdrar Analitlerinin Değerlendirilmesi

Albümin verileri için, bir gönüllü dışında tüm bireylerin en az bir sonucunun LOD'un (limit of detection) altında kaldığı görüldü. Bu nedenle albümin için BV analizi yapılamadı.

Total protein verileri için, dört gönüllü dışında tüm bireylerin en az bir sonucunun LOD'un altında kaldığı görüldü. Bu nedenle total protein için BV analizi cinsiyetlere göre alt gruplara ayrılmadan bireylerin tümü için yapıldı.

4.1.1. Verilerin Dağılımının Değerlendirilmesi ve Analitik, Birey İçi ve Bireyler Arası Biyolojik Varyasyonlarının Hesaplanması

Sabah ilk idrar analit verileri için normal dağılım analizi yapıldığında hiçbir analitin normal dağılım göstermediği tespit edildi. Verilerde aykırı (outlier) değer analizi iki yöntemle yapıldı; Cochran C ve Dixon-Reed kriterleri. Aykırı değerler biyolojik varyasyon komponentlerinin hesaplanmasına dâhil edilmedi. Her bir analit için biyolojik varyasyon komponentlerinin hesaplanmasında kullanılan birey sayısı, örnek sayısı ve tekrar sayıları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Amilaz ve kalsiyum verileri incelendiğinde kadın, erkek ve tüm grupta bireyler arası biyolojik varyasyon, birey içi biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Üre, ürik asit, total protein ve potasyum verileri incelendiğinde kadın, erkek ve tüm grupta birey içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Kreatinin verileri incelendiğinde kadınlarda birey içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu. Erkekler ve tüm grupta bireyler arası biyolojik varyasyon, birey içi biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Sodyum verileri incelendiğinde kadınlarda bireyler arası biyolojik varyasyon, birey içi biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu. Erkekler ve tüm grupta birey içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Analitlere ait hesaplanan CV_A , CV_I ve CV_G verileri Tablo 7'de gösterilmektedir.



Tablo 7. Sabah ilk idrar analitleri için hesaplanan ortalama değerler, CV_A, CV_I ve CV_G değerleri.

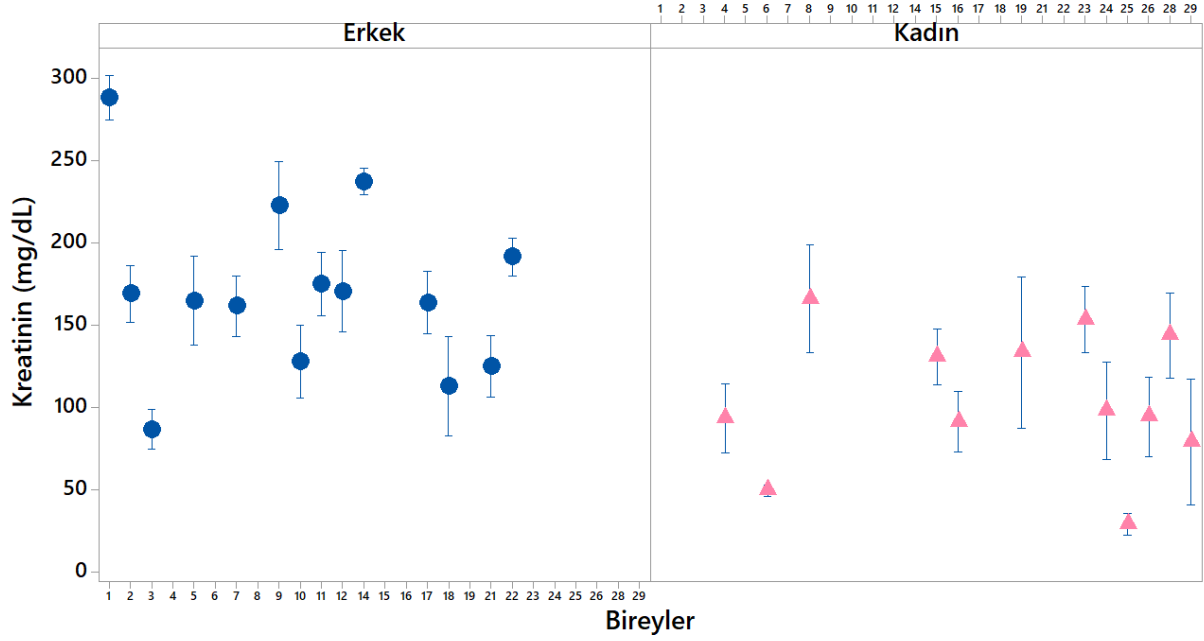
Analit	Cinsiyet	Birey Sayısı	Toplam Sonuç Sayısı	Örnek/Birey Oranı	Tekrar/Birey Ortalaması	Ortalama %95 GA	CV _A % %95 GA	CV _I % %95 GA	CV _G % %95 GA
Kreatinin (mg/dL)	K	12	162	6.75	2	105 (54.9-146)		42.8 (36.7-51.3)	34.0 (20.8-62)
	E	14	246	8.78	2	164 (127-216)	1.8 (1.6-1.9)	24.2 (21.4-27.9)	28.6 (19.9-47.7)
	Tümü	26	408	7.84	2	146 (90.6-195)		29.6 (26.8-33.0)	37.5 (28.6-52.7)
Üre (g/dL)	K	11	162	7.36	2	1.6 (1.51-1.59)		32.8 (27.9-39.7)	14.8 (3.1-31.8)
	E	14	251	8.96	2	2.0 (1.93-2.07)	1.0 (0.9-1.1)	23.4 (20.7-27.1)	15.9 (10.0-27.5)
	Tümü	25	413	8.26	2	1.85 (1.35-2.34)		26.4 (23.9-29.6)	18.7 (13.3-27.6)
Ürik asit (mg/dL)	K	12	170	7.08	2	33.3 (30.9-35.7)		39 (33.1-47.4)	19.4 (6.6-42.0)
	E	15	248	8.26	2	37.9 (36.0-39.8)	1.8 (1.6-2.0)	31.3 (27.7-36.1)	26.8 (18-44.2)
	Tümü	27	418	7.74	2	36.3 (35.7-36.7)		33.9 (30.6-37.9)	25.1 (17.9-36.8)
Total Protein (mg/dL)							2.8 (2.4-3.3)		
	Tümü	13	173	6.65	2	12.23 (11.5-12.9)		28.3 (24.4-33.6)	18.2 (10.3-33.2)
Amilaz (U/dL)	K	9	108	6	2	11.4 (6.24-17.2)		47.9 (36.8-68.4)	130 (72.1-491)
	E	11	160	7.27	2	5.65 (1.41-11.5)	1.2 (1.1-1.4)	43.6 (37.3-52.3)	56.8 (38.3-99.1)
	Tümü	20	268	6.7	2	9.15 (3.84-15.6)		44.7 (39.6-51.4)	70.7 (52.9-103)
Kalsiyum (mg/dL)	K	9	130	7.22	2	6.0 (3.7-12.4)		40.6 (34.3-49.8)	66.3 (43.3-129)
	E	13	206	7.92	2	14.1 (5.8-18.5)	2.9 (2.6-3.3)	35.0 (30.6-41.0)	43.7 (30.0-73.9)
	Tümü	22	336	7.63	2	9.3 (5.0-17.6)		36.9 (33.2-41.7)	52.3 (39.3-76.0)
Sodyum (mmol/dL)	K	10	132	6.6	2	11.6 (7.14-15.3)		32.4 (27.3-39.9)	36.4 (23.1-69.3)
	E	15	260	8.66	2	13.1 (8.8-16.8)	1.2 (1.1-1.3)	33.5 (29.6-38.4)	26.6 (17.8-44.2)
	Tümü	25	392	7.84	2	12.6 (8.4-16.6)		33.3 (30.1-37.2)	29.5 (21.7-42.6)

Potasyum (mmol/dL)	K	8	128	8	2	3.04 (2.73-3.35)		49.8 (42-61.3)	32.7 (16.3-73.5)
	E	14	215	7.67	2	3.81 (3.58-4.02)	0.9 (0.8-1.0)	34.4 (30.1-40.1)	27.5 (17.8-47.0)
	Tümü	22	343	7.8	2	3.52 (2.99-4.05)		39.5 (35.4-44.5)	30.1 (21.2-45.5)

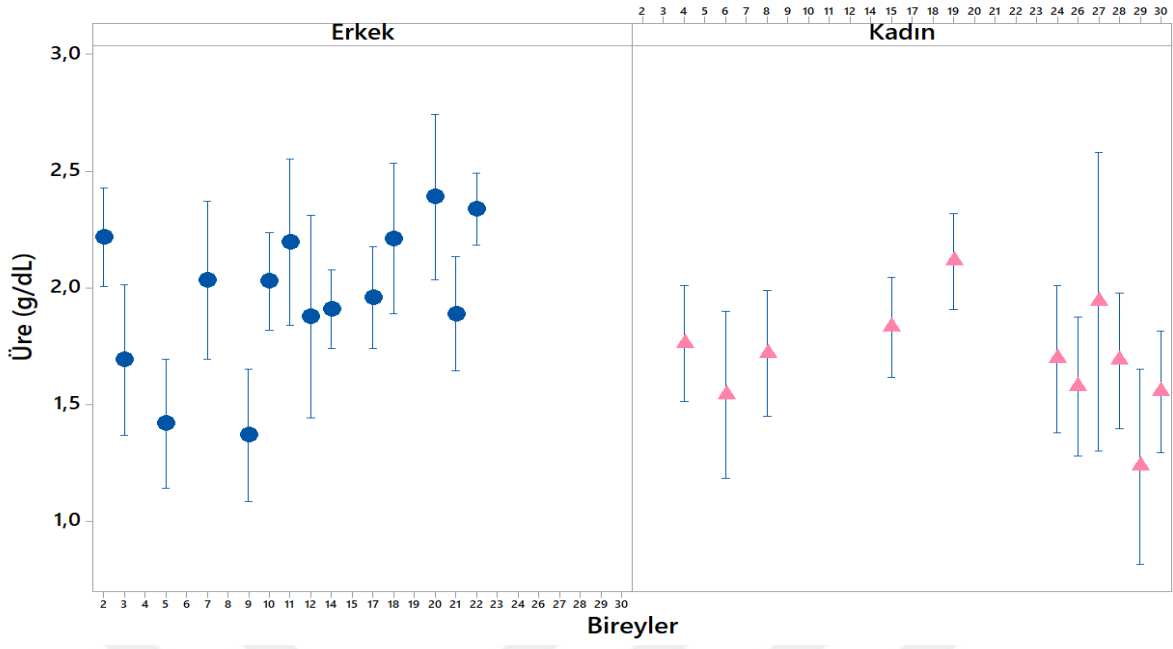
GA: Güven aralığı, CV_A: Analitik varyasyon, CV_I: Birey içi biyolojik varyasyon, CV_G: Bireyler arası biyolojik varyasyon, K: Kadın, E: Erkek

4.1.2. Analitlerin Bireylerdeki Dağılım ve Ortalama Değer Grafikleri

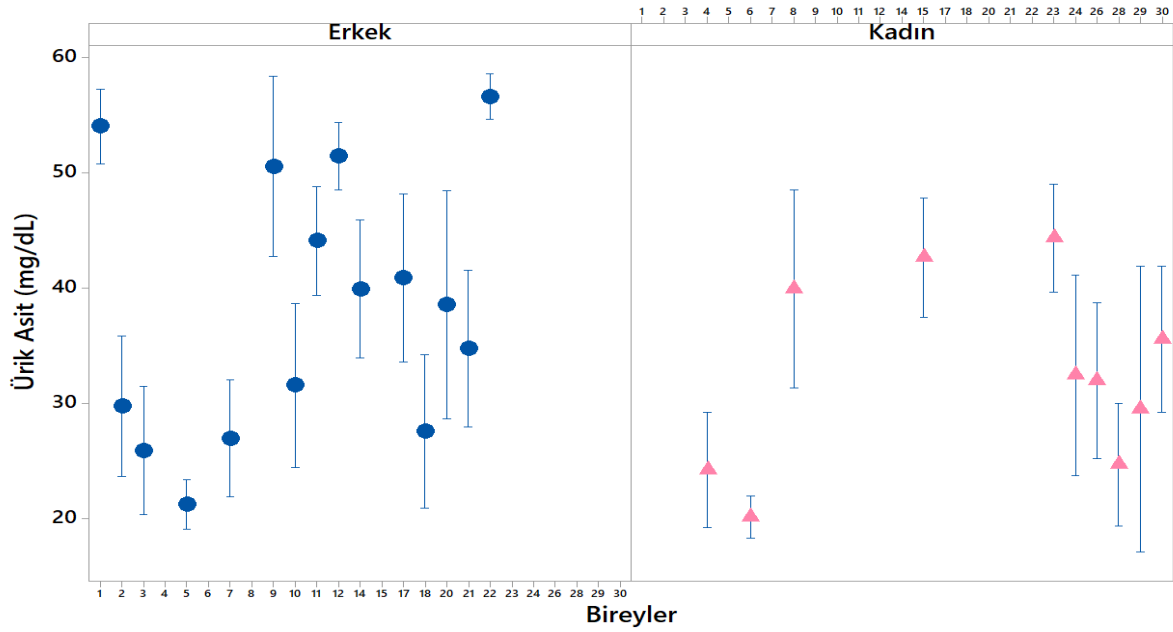
Sabah ilk idrar analitleri kreatinin, üre, ürik asit, total protein, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum için bireylerdeki dağılım ve ortalama değer grafikleri sırasıyla şekil 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16’da gösterilmektedir.



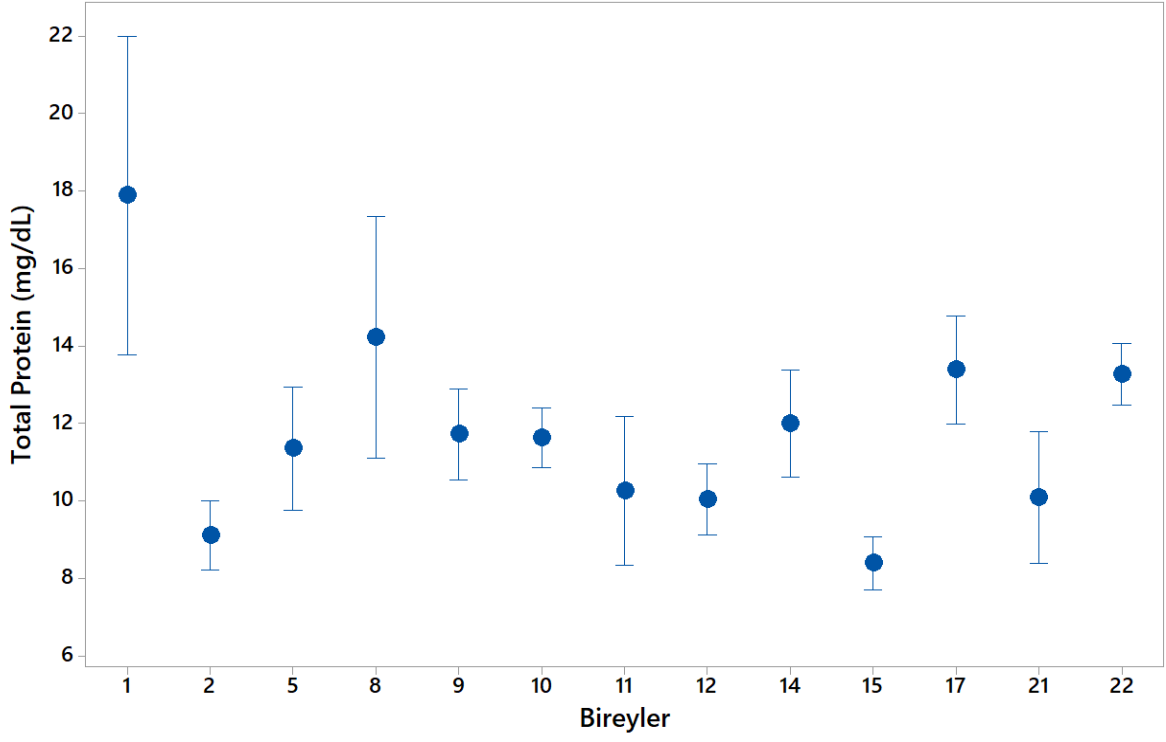
Şekil 9. Kreatinin konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



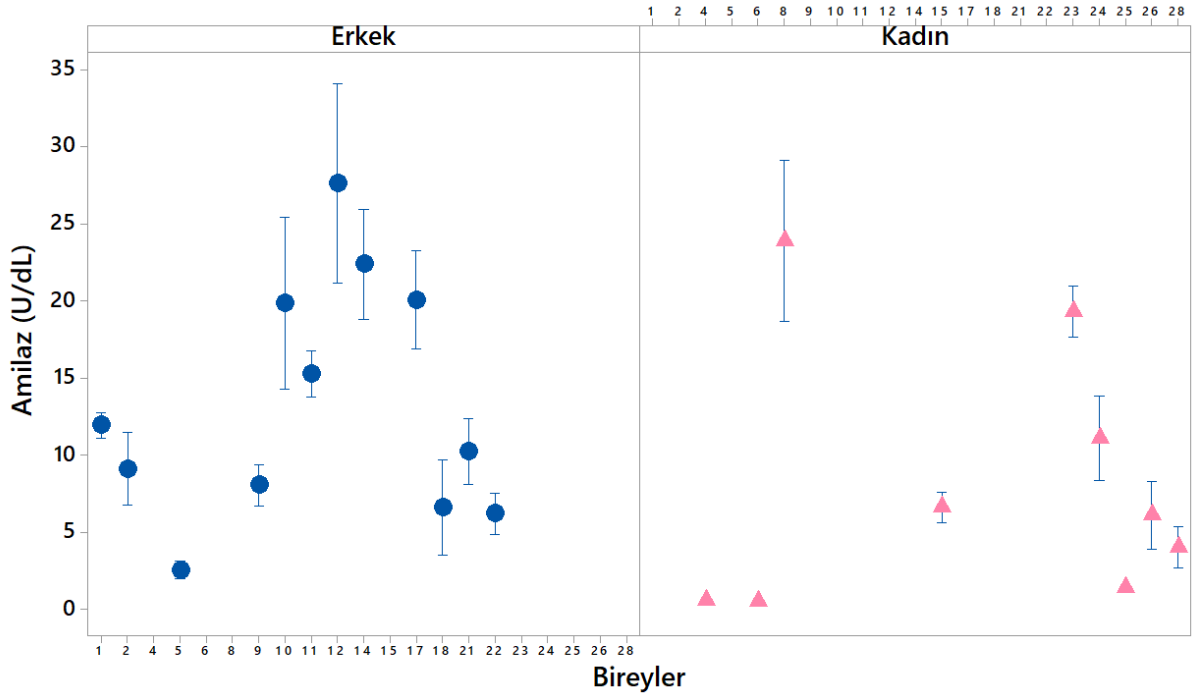
Şekil 10. Üre konsantrasyonlarının (g/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



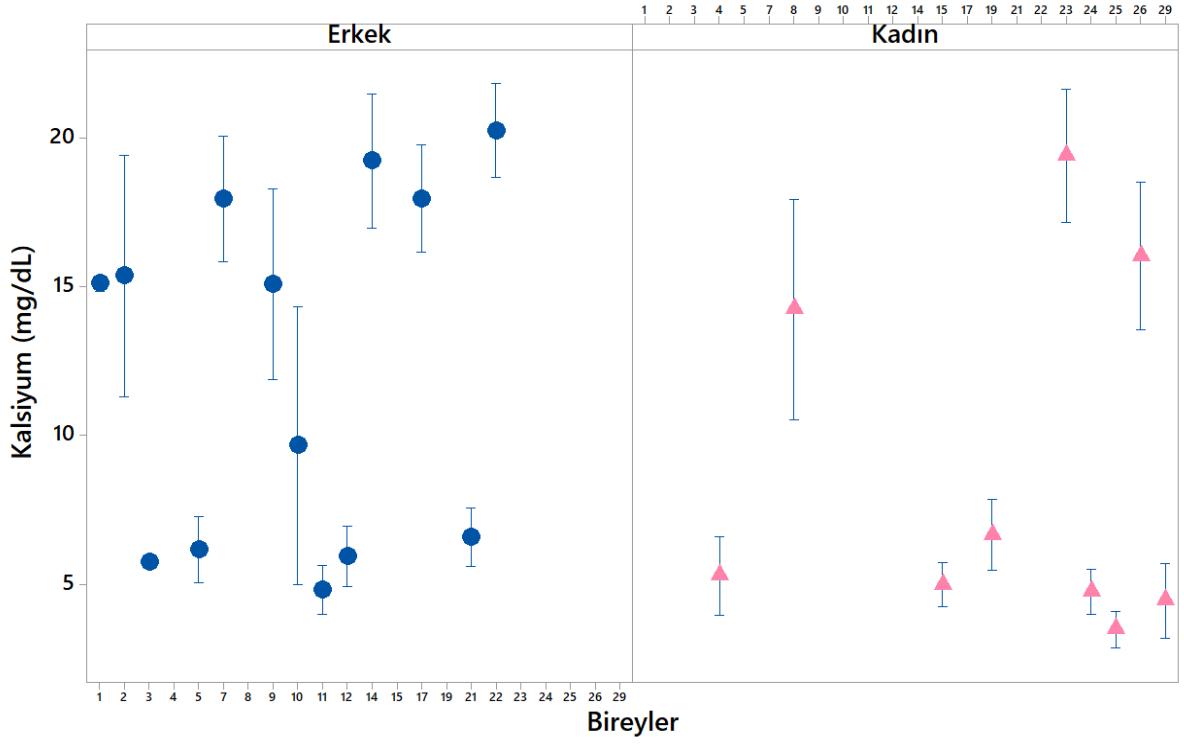
Şekil 11. Ürik asit konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



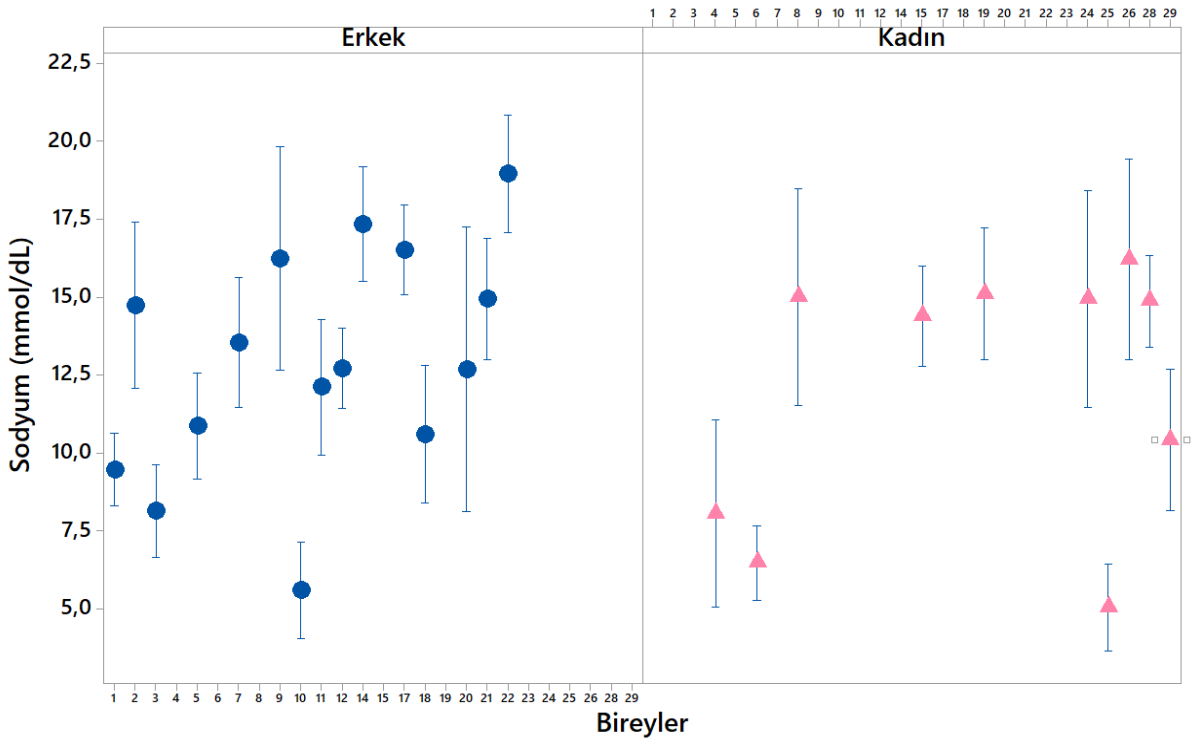
Şekil 12. Total protein konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



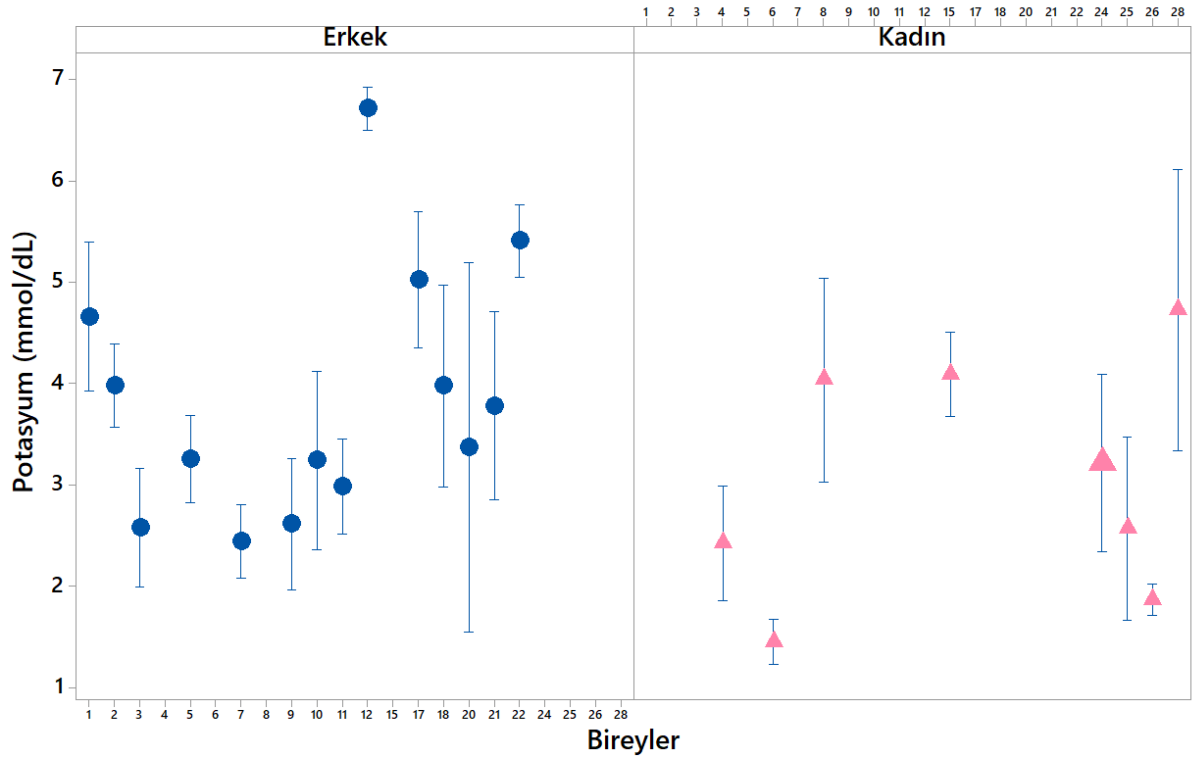
Şekil 13. Amilaz konsantrasyonlarının (U/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



Şekil 14. Kalsiyum konsantrasyonlarının (mg/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



Şekil 15. Sodyum konsantrasyonlarının (mmol/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



Şekil 16. Potasyum konsantrasyonlarının (mmol/dL) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.

4.2.Sabah İlk İdrar Analit/Kreatinin Oranlarının Değerlendirilmesi

4.2.1. Verilerin Dağılımının Değerlendirilmesi ve Analitik, Birey İçi ve Bireyler Arası Biyolojik Varyasyonlarının Hesaplanması

Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için normal dağılım analizi yapıldığında hiçbir analit/kreatinin oranının normal dağılım göstermediği tespit edildi. Verilerde aykırı (outlier) değer analizi iki yöntemle yapıldı; Cochran C ve Dixon-Reed kriterleri. Aykırı değerler biyolojik varyasyon komponentlerinin hesaplanmasına dâhil edilmedi. Her bir analit/kreatinin oranı için biyolojik varyasyon komponentlerinin hesaplanmasında kullanılan birey sayısı, örnek sayısı ve tekrar sayıları Tablo 8’de özetlenmiştir.

Amilaz/kreatinin ve potasyum/kreatinin oranları incelendiğinde kadın, erkek ve tüm grupta bireyler arası biyolojik varyasyon, birey içi biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Ürik asit/kreatinin, total protein/kreatinin ve sodyum/kreatinin oranları incelendiğinde kadın, erkek ve tüm grupta birey içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Üre/kreatinin oranları incelendiğinde kadınlar ve tüm grupta birey içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu. Erkeklerde bireyler arası biyolojik varyasyon, birey içi biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Kalsiyum/kreatinin oranları incelendiğinde kadınlar ve tüm grupta bireyler arası biyolojik varyasyon, birey içi biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu. Erkeklerde birey içi biyolojik varyasyon, bireyler arası biyolojik varyasyondan daha yüksek bulundu.

Analit/kreatinin oranlarına ait hesaplanan CV_A , CV_I ve CV_G verileri Tablo 8'de gösterilmektedir.



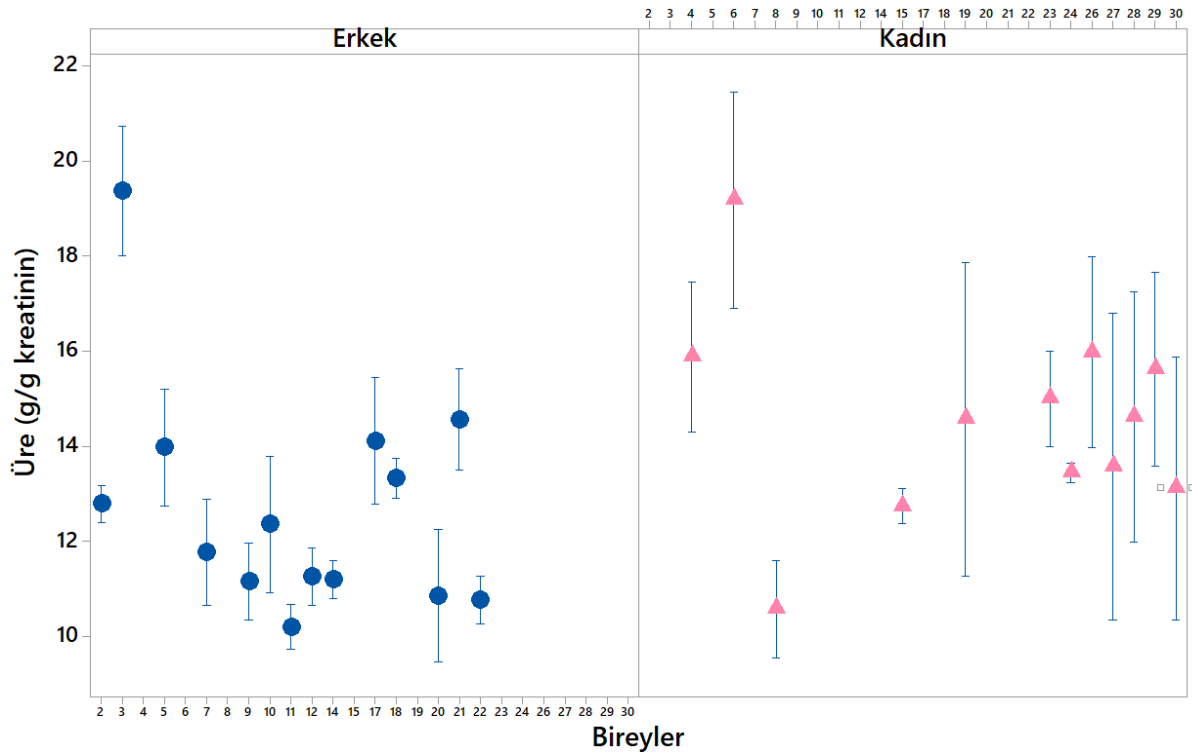
Tablo 8. Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için hesaplanan ortalama değerler, CV_A, CV_I ve CV_G değerleri.

Analit	Cinsiyet	Birey Sayısı	Toplam Sonuç Sayısı	Örnek/Birey Oranı	Tekrar/Birey Ortalaması	Ortalama %95 GA	CV _A % %95 GA	CV _I % %95 GA	CV _G % %95 GA
Üre/Kreatinin (g/g)	K	11	152	6.9	2	14.5 (13.9-15.1)		21.6 (18.3-26.6)	11.4 (3.8-23.1)
	E	14	247	8.8	2	12.5 (12.1-12.8)	2.6 (2.3-2.9)	15.5 (13.7-18.0)	16.4 (11.3-27.3)
	Tümü	25	399	7.98	2	13.3 (12.7-13.7)		18.3 (16.5-20.6)	16.1 (11.9-23.2)
Ürik Asit/Kreatinin (mg/g)	K	10	138	6.9	2	327 (311-343)		27.4 (23.5-32.9)	11.4 (0-26)
	E	15	262	8.73	2	243 (230-255)	2.8 (2.5-3.1)	37.9 (33.6-43.5)	19.3 (10.8-34.2)
	Tümü	25	400	8.0	2	273 (272-273)		33.6 (30.5-37.5)	21.6 (15.1-32.1)
Total Protein/Kreatinin (mg/g)							3.2 (2.8-3.8)		
	Tümü	12	171	7.12	2	33.3 (33.0-33.7)		28.2 (24.3-33.4)	24.1 (15.4-42.3)
Amilaz/Kreatinin (U/g)	K	9	108	6	2	56.4 (20.9-85.1)		59.6 (45.9-85.2)	98.3 (51.5-376)
	E	11	160	7.27	2	76.8 (37.7-109)	2.5 (2.3-2.9)	49.0 (41.9-59.0)	53.2 (35.0-94.1)
	Tümü	20	268	6.7	2	63.4 (32.4-102)		49.6 (43.8-57.2)	56.7 (41.3-84.5)
Kalsiyum/Kreatinin (mg/g)	K	8	116	7.25	2	92.7 (82.3-103)		35.6 (29.8-44.2)	53.5 (33.9-111)
	E	13	214	8.23	2	77.0 (72.0-82.0)	3.3 (3.0-3.7)	36.6 (32.1-42.7)	35.3 (23.6-60.6)
	Tümü	21	330	7.85	2	82.9 (77.9-87.9)		36.3 (32.6-41.0)	43.7 (32.4-64.6)
Sodyum/Kreatinin (mmol/g)	K	11	208	9.45	2	123 (85.2-162)		43.2 (34.6-57.4)	6.6 (0-47.4)
	E	15	262	8.73	2	80.4 (57.7-103)	2.5 (2.3-2.7)	33.2 (29.5-38.1)	27.1 (18.3-44.9)
	Tümü	26	470	9.03	2	91.1 (67.7-123)		34.4 (31.2-38.4)	29.8 (22.1-42.8)
Potasyum/Kreatinin (mmol/g)	K	10	158	7.9	2	33.0 (31.2-34.9)		23.6 (20.1-28.7)	25.9 (16.5-49.2)
	E	15	269	8.96	2	27.1 (25.6-28.4)	2 (1.8-2.2)	29 (25.5-33.5)	30.4 (21.1-49.5)
	Tümü	25	427	8.54	2	29.3 (28.7-29.7)		26.7 (24.1-30.0)	29.6 (22.3-42.2)

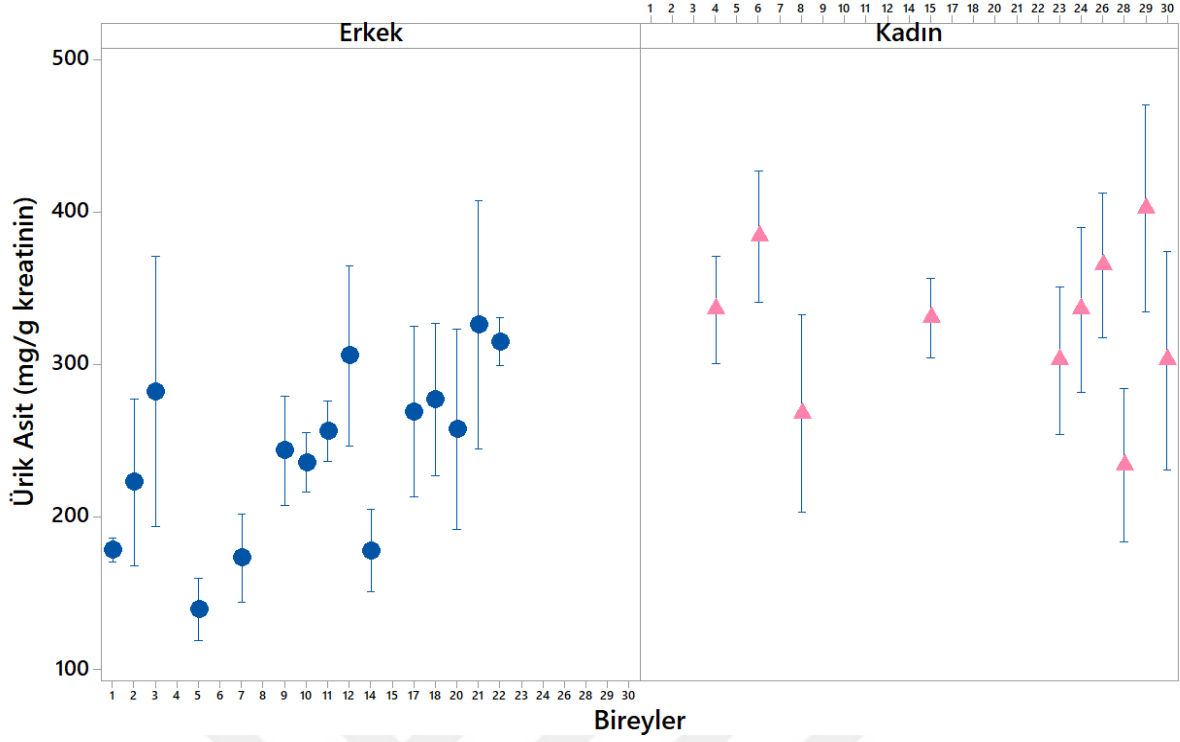
GA: Güven aralığı, CV_A: Analitik varyasyon, CV_I: Birey içi biyolojik varyasyon, CV_G: Bireyler arası biyolojik varyasyon, K: Kadın, E: Erkek

4.2.2. Analit/Kreatinin Oranlarının Bireylerdeki Dağılım ve Ortalama Değer Grafikleri

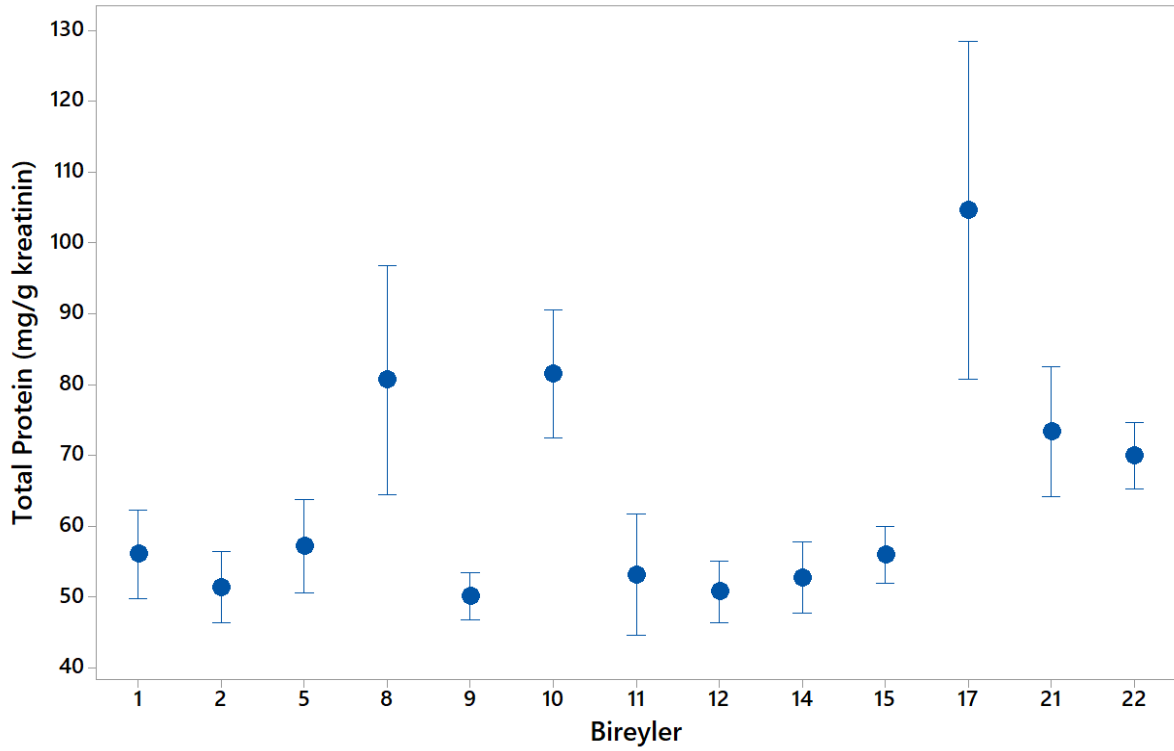
Üre/kreatinin, ürik asit/kreatinin, total protein/kreatinin, amilaz/kreatinin, kalsiyum/kreatinin, sodyum/kreatinin, potasyum/kreatinin oranlarının bireylerdeki dağılım ve ortalama değerleri sırasıyla şekil 17, 18, 19, 20, 21, 22 ve 23'te gösterilmektedir.



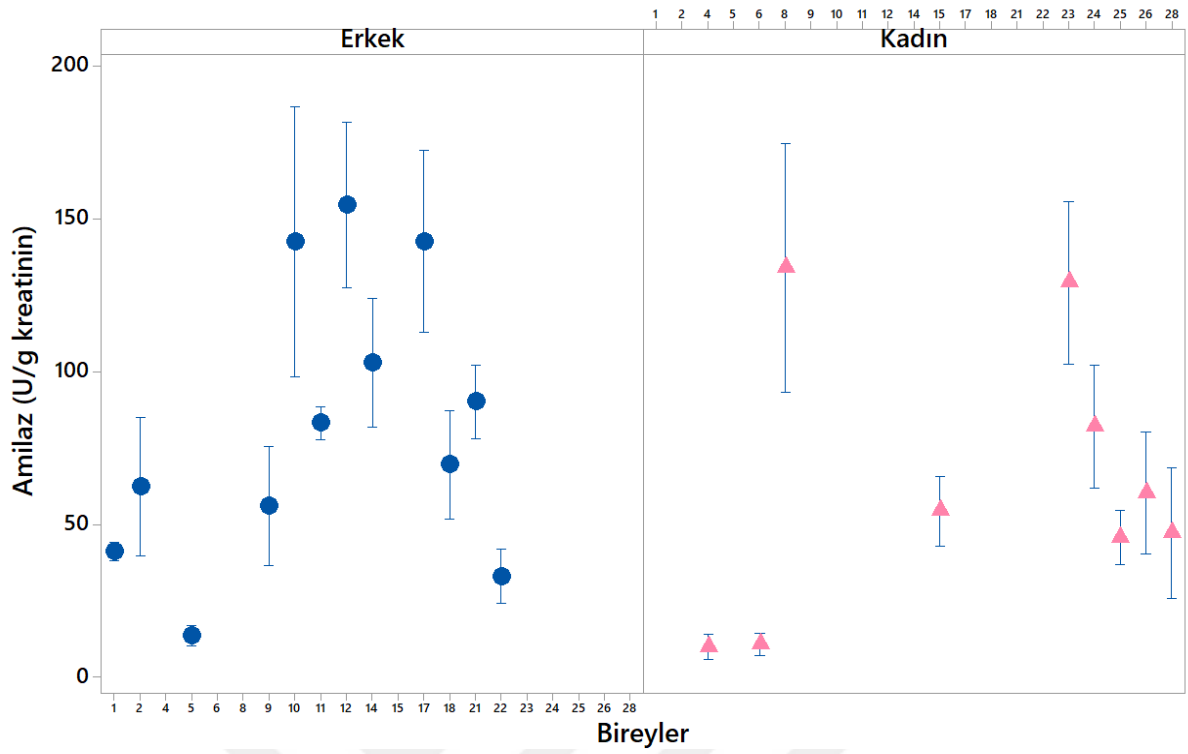
Şekil 17. Üre/kreatinin oranlarının (g/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



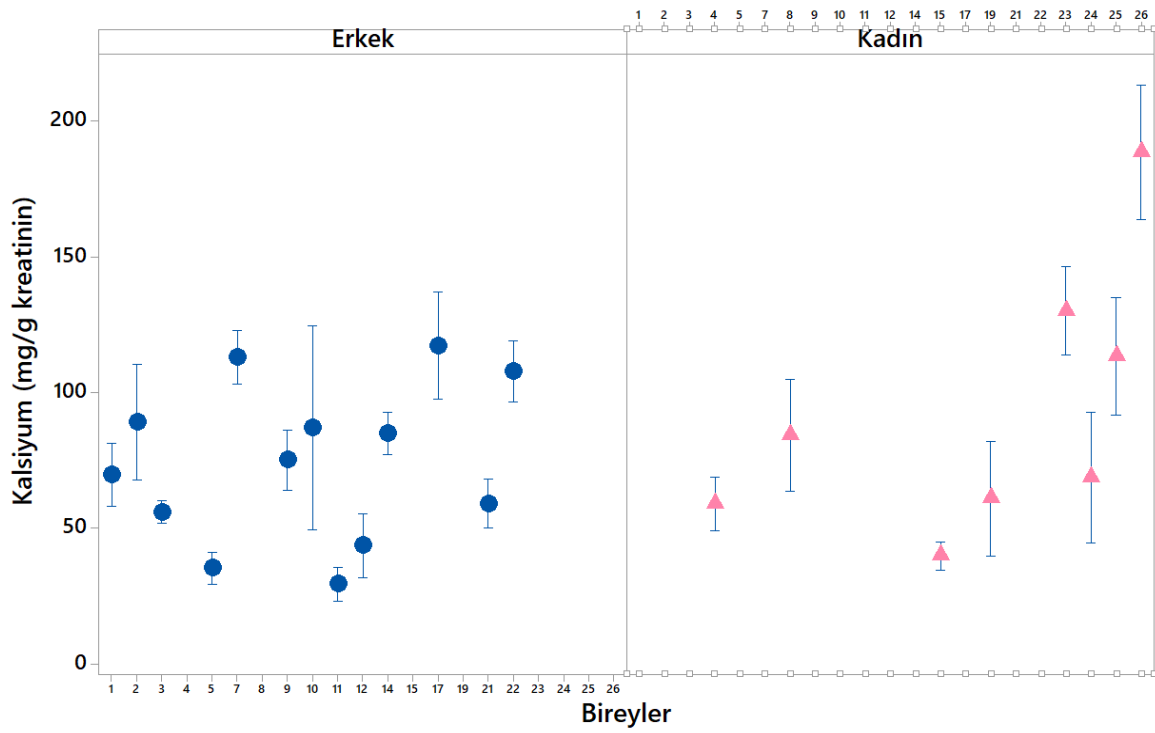
Şekil 18. Ürik asit/kreatinin oranlarının (mg/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



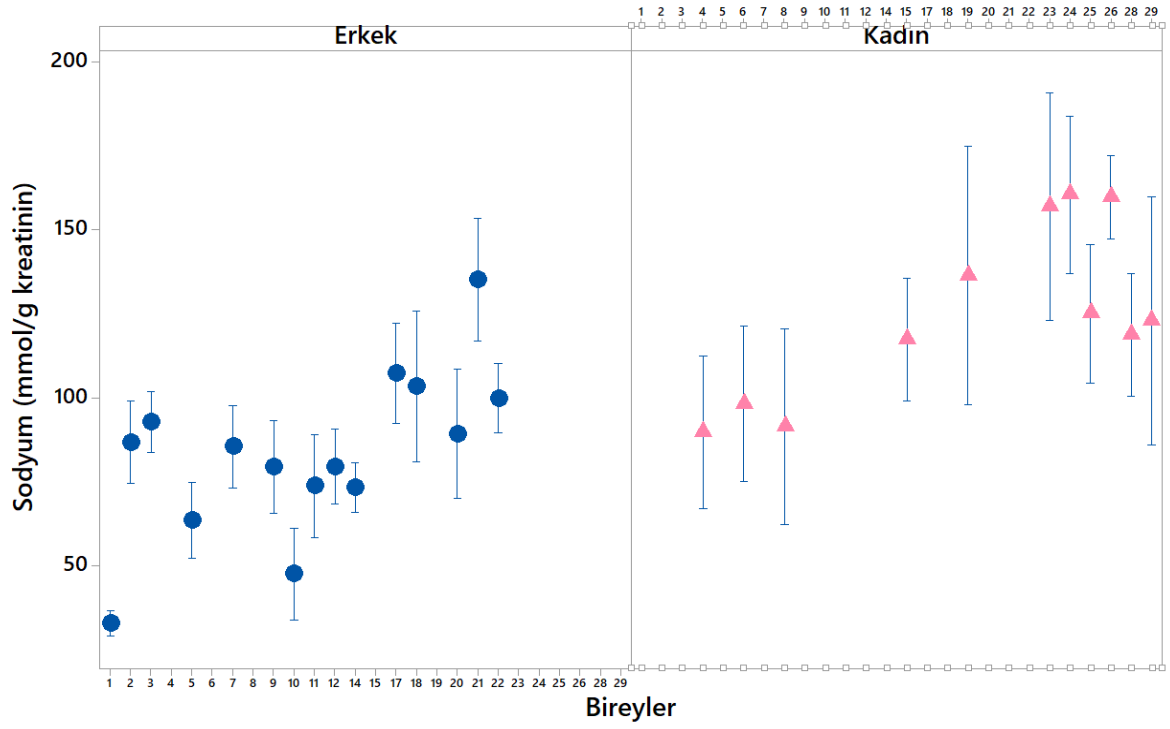
Şekil 19. Total protein/kreatinin oranlarının (mg/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



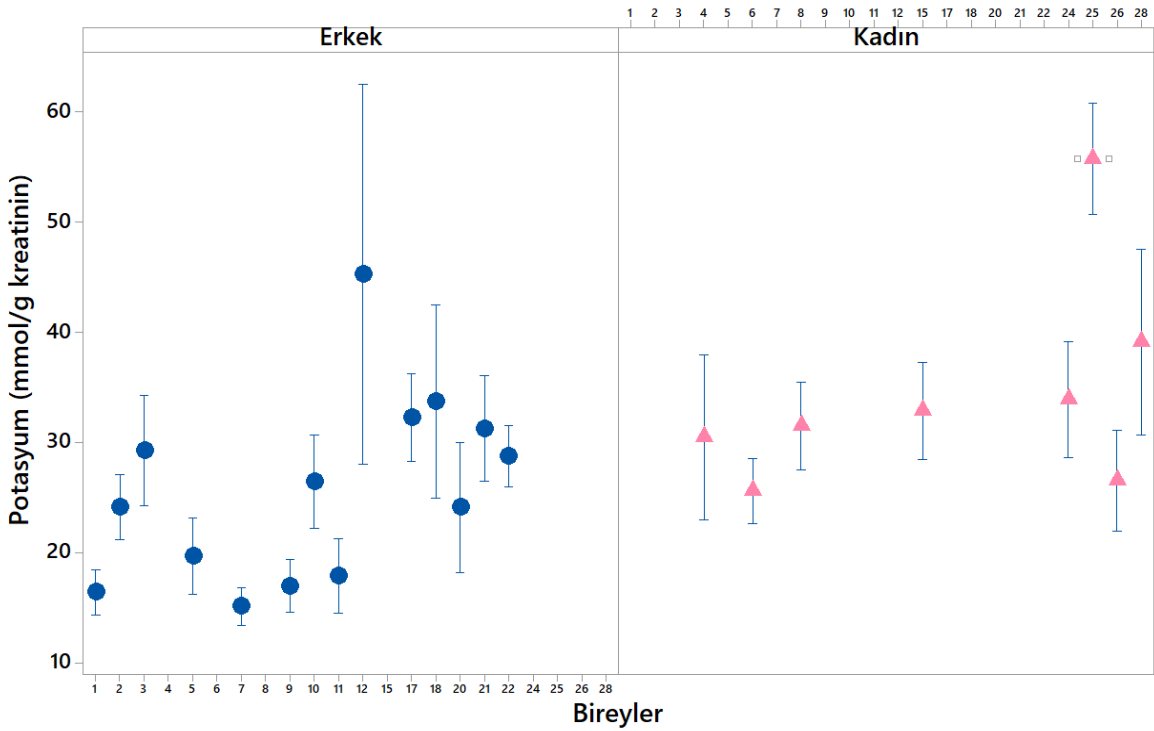
Şekil 20. Amilaz/kreatinin oranlarının (U/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



Şekil 21. Kalsiyum/kreatinin oranlarının (mg/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



Şekil 22. Sodyum/kreatinin oranlarının (mmol/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.



Şekil 23. Potasyum/kreatinin oranlarının (mmol/g) 10 hafta boyunca bireylerdeki dağılımı ve ortalama değerleri.

4.3.Sabah İlk İdrar Analitleri İçin Analitik Performans Spesifikasyonları

Sabah ilk idrar analitlerinden elde edilen biyolojik varyasyon verileri ile hesaplanan optimum, arzu edilen ve minimum analitik performans spesifikasyonları (impresizyon, bias, TEa ve MU) Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Sabah ilk idrar analitleri için analitik performans spesifikasyonları.

Analit	% İmpresizyon			% Bias			% TEa			% MU		
	Optimum	Arzu edilen	Minimum	Optimum	Arzu edilen	Minimum	Optimum	Arzu edilen	Minimum	Optimum	Arzu edilen	Minimum
Kreatinin	7.4	14.8	22.2	5.1	10.3	15.4	17.4	34.7	52.1	14.8	29.6	44.4
Üre	6.6	13.2	19.8	3.8	7.6	11.3	14.7	29.3	44.0	13.3	26.6	39.9
Ürik asit	8.47	16.9	25.4	4.9	9.8	14.6	18.9	37.7	56.6	17.0	33.9	50.8
Total protein	7.07	14.1	21.2	4.2	8.4	12.6	15.9	31.8	47.6	14.2	28.3	42.4
Amilaz	11.1	22.3	33.5	9.0	18.1	27.1	27.5	54.9	82.4	22.4	44.7	67.0
Kalsiyum	9.22	18.4	27.6	7.1	14.3	21.4	22.4	44.7	67.1	18.5	36.9	55.3
Sodyum	8.32	16.6	24.9	5.3	10.7	16.0	19.1	38.1	57.2	16.7	33.3	49.9
Potasyum	8.37	16.7	25.1	5.4	10.8	16.3	19.2	38.5	57.7	19.8	39.5	59.2

TEa: İzin Verilen Toplam Hata

4.4.Sabah İlk İdrar Analit/Kreatinin Oranları İçin Analitik Performans Spesifikasyonları

Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranlarından elde edilen biyolojik varyasyon verileri ile hesaplanan analitik performans spesifikasyonları Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için analitik performans spesifikasyonları.

Analit	% İmpresizyon			% Bias			% TEa			% MU		
	Optimum	Arzu edilen	Minimum	Optimum	Arzu edilen	Minimum	Optimum	Arzu edilen	Minimum	Optimum	Arzu edilen	Minimum
Üre/Kreatinin	4.58	9.15	13.7	2.70	5.39	8.09	10.2	20.4	30.7	9.15	18.3	27.4
Ürik Asit/Kreatinin	8.40	16.8	25.2	4.44	8.87	13.3	18.3	36.5	54.8	16.8	33.6	50.4
Total Protein/Kreatinin	7.05	14.1	21.1	4.64	9.27	13.9	16.2	32.5	48.8	14.1	28.2	42.3
Amilaz/Kreatinin	12.4	24.8	37.2	9.09	18.1	27.2	29.5	59.1	88.6	24.8	49.6	74.4
Kalsiyum/Kreatinin	9.08	18.1	27.2	6.33	12.6	18.9	21.3	42.6	63.9	18.1	36.3	54.4
Sodyum/Kreatinin	8.60	17.2	25.8	4.38	8.76	13.1	18.5	37.1	55.7	17.2	34.4	51.6
Potasyum/Kreatinin	6.68	13.3	20.0	4.65	9.30	13.9	15.6	31.3	46.9	13.3	26.7	40.0

TEa: İzin Verilen Toplam Hata

4.5. Sabah İlk İdrar Analitleri İçin Referans Değişim Değeri (RDD) ve Bireysellik İndeksi (BI) Hesaplanması

Sabah ilk idrar analit verileri için normal dağılım analizi yapıldığında hiçbir analitin normal dağılım göstermediği tespit edildi. Bu nedenle asimetrik RDD hesaplandı. Sabah ilk idrar analitleri için asimetrik referans değişim değerleri ve bireysellik indeksleri Tablo 11’de gösterilmektedir.

Tablo 11. Sabah ilk idrar analitleri için RDD ve BI değerleri.

Analit	% RDD		BI
Kreatinin	96.1	-49.0	1.03
Üre	82.7	-45.3	1.78
Ürik asit	115	-53.5	1.75
Total protein	91.0	-47.6	1.55
Amilaz	169	-62.9	0.79
Kalsiyum	129	-56.5	0.84
Sodyum	112	-52.9	1.25
Potasyum	113	-53.1	1.22

RDD: Referans değişim değeri, BI: Bireysellik indeksi

Sabah ilk idrar analitlerinin asimetrik RDD verileri incelendiğinde en yüksek pozitif ve negatif RDD amilazda, en düşük pozitif ve negatif RDD ise ürede görülmüştür.

Sabah ilk idrar analitlerinin bireysellik indeksi verileri incelendiğinde üre, ürik asit ve total protein için $BI > 1.4$ bulundu. Kreatinin, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum için $0.6 < BI < 1.4$ bulundu.

4.6.Sabah İlk İdrar Analit/Kreatinin Oranları İçin Referans Değişim Değeri (RDD) ve Bireysellik İndeksi (BI) Hesaplanması

Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için normal dağılım analizi yapıldığında hiçbir analit/kreatinin oranının normal dağılım göstermediği tespit edildi. Bu nedenle asimetrik RDD hesaplandı. Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için asimetrik referans değişim değerleri ve bireysellik indeksleri Tablo 12’de gösterilmektedir.

Tablo 12. Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranları için RDD ve BI değerleri.

Analit	%RDD		BI
Üre/Kreatinin	53.0	-34.6	1.61
Ürik Asit/Kreatinin	114	-53.3	2.95
Total Protein/Kreatinin	90.8	-47.6	1.17
Amilaz/Kreatinin	197	-66.4	0.93
Kalsiyum/Kreatinin	127	-55.9	1.03
Sodyum/Kreatinin	117	-54.1	5.21
Potasyum/Kreatinin	84.1	-45.7	1.03

RDD: Referans değişim değeri, BI: Bireysellik indeksi

Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranlarının asimetrik RDD verileri incelendiğinde en yüksek pozitif ve negatif RDD amilaz/kreatinin’de, en düşük pozitif ve negatif RDD ise üre/kreatinin’de görülmüştür.

Sabah ilk idrar analit/kreatinin oranlarının bireysellik indeksi verileri incelendiğinde üre/kreatinin, ürik asit/kreatinin, sodyum/kreatinin için $BI > 1.4$ bulundu. Total protein/kreatinin, amilaz/kreatinin, kalsiyum/kreatinin ve potasyum/kreatinin için $0.6 < BI < 1.4$ bulundu.

4.7.Homeostatik Ayar Noktasına Ulaşmak İçin Gerekli Numune Sayısı

Sabah ilk idrar analit ve analit/kreatinin oranları için homeostatik ayar noktasına ulaşmak için gerekli numune sayısı Tablo 13’te gösterilmektedir.

Tablo 13. %95 güven aralığında, %5, 10 ve 20 olasılıkla homeostatik ayar noktasına ulaşmak için gerekli numune sayısı.

Analit	Numune sayısı	Numune sayısı	Numune sayısı
	%5	%10	%20
Kreatinin	96	24	6
Üre	76	19	5
Ürik asit	126	31	8
Total protein	88	22	6
Amilaz	218	54	14
Kalsiyum	149	37	9
Sodyum	121	30	8
Potasyum	122	31	8
Üre/Kreatinin	37	9	2
Ürik Asit/Kreatinin	124	31	8
Total Protein/Kreatinin	88	22	5
Amilaz/Kreatinin	269	67	17
Kalsiyum/Kreatinin	145	36	9
Sodyum/Kreatinin	130	32	8
Potasyum/Kreatinin	78	20	5

5. TARTIŞMA

Daha önce yapılan çalışmalarda klinik laboratuvarlarda elde edilen sonuçların hastalıkların tanısı, tedavisi ve takibinde alınan klinik kararların %70'inde etkili olduğu bildirilmiştir (1). Klinik biyokimya laboratuvarlarında kan, idrar ve çeşitli vücut sıvılarında ölçümü yapılan çok fazla sayıda analit mevcuttur. Bu analitlerin sonuçlarının en hızlı ve en güvenilir şekilde klinisyene ulaştırılması klinik karar aşamasında vazgeçilmez bir unsurdur. Bu nedenle, toplam test sürecinin kalitesi laboratuvar test sonuçlarının doğruluğunda son derece önem arz etmektedir (3).

Bir bireyin herhangi bir parametre için ardışık ölçümleri birbirinin aynı değildir. Bunun nedeni preanalitik, analitik ve biyolojik varyasyon kaynaklarıdır. Tüm potansiyel preanalitik faktörler en aza indirilerek preanalitik varyasyon ihmal edildiğinde; aynı bireyin farklı zamanlarda alınan veya farklı bireylerin aynı zamanda alınan örneklerindeki analit konsantrasyon farkının temel iki kaynağı analitik ve biyolojik varyasyondur (4, 10). Bu varyasyon kaynakları prezisyon, bias ve toplam hatayı etkilemektedir. Analitik performans spesifikasyonları olarak bilinen prezisyon, bias ve izin verilen toplam hata için uluslararası kuruluşlar tarafından tavsiye edilen hedefler bulunmaktadır. Her laboratuvar kendi analitleri için bu değerleri belirlemeli ve bu değerler tavsiye edilen hedef değerlerin altında olmalıdır.

Biyolojik varyasyon çalışmaları uzun süren ve yüksek maliyetli çalışmalardır. Bu sebeple, verilere ulaşımı kolaylaştırmak amacıyla Westgard ve EFLM tarafından veri bankaları oluşturulmuştur. Veri bankaları sayesinde pek çok test için ulaşım oldukça kolaylaşmaktadır. Ancak özellikle idrar analitleri ile ilgili veriler oldukça az bulunmaktadır. Westgard veri tabanında idrar analitleriyle ilgili çalışmalar çoğunlukla 24 saatlik idrarda çalışılmıştır (100). EFLM veri tabanında ise idrar analitleri ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır (101).

Üretilen bir sonucun klinisyen tarafından yorumlanmasında kullanılan popülasyona dayalı referans aralıkları, yüksek bireyselliğe sahip analitlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde yetersiz kalabilmektedir. BV çalışmaları, çoğu analitin belirgin bireysellik gösterdiğini kanıtlamaktadır (40, 41). Bireysellik indeksi (BI), popülasyona dayalı referans aralığının uygunluğunun tespitinde kullanılmaktadır. BI ne kadar küçükse analitin bireyselliği o kadar yüksektir. BI <0.6 ise, sonuçların değerlendirilmesinde bireye özgü referans aralıkları veya referans değişim değeri (RDD) kullanılması tavsiye edilmektedir (16). RDD, aynı bireyin tek bir analit için ardışık test sonuçları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olması için

aşılması gereken değerdir. Hem BI hem de RDD, BV verilerinden elde edilebilmektedir. Aynı zamanda birçok analit için EFLM BV veri tabanında bulunmaktadır.

İdrar için yapılacak biyolojik varyasyon çalışmalarında en düşük CV_I ve CV_G değerlerine sahip olması nedeniyle 24 saatlik idrar tercih edilmesi önerilmektedir (24). Fakat 24 saatlik idrar toplamada hasta uyumunun zor olması ve preanalitik hatalara açık olması nedeniyle rutinde 24 saatlik idrar yerine sabah ilk idrar, sabah ikinci idrar veya spot idrar tercih edilmektedir. Bu idrar numunelerinin kreatinin ile oranlanarak verilmesi, birçok preanalitik değişkenin etkisine karşı daha standardize bir sonuç elde edilmesini sağlamaktadır (102).

Çalışmamızı biyolojik varyasyon verilerini tespit etmek amacıyla 13 kadın, 15 erkek olmak üzere toplam 28 sağlıklı gönüllüden 10 hafta boyunca haftanın aynı günü bir kere, sabah ilk idrar numuneleri toplanarak tek bir analitik oturumda kreatinin, üre, ürik asit, albümin, total protein, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum analitlerini çift çalışarak gerçekleştirdik. Her bir analit konsantrasyonu ve analit/kreatinin oranı için cinsiyetlere göre alt gruplara ayırarak ve tüm grupta ortalama değer, CV_A , CV_I ve CV_G hesapladık.

Elde ettiğimiz BV verilerinden, idrar analitleri ve analit/kreatinin oranları için üç seviye (optimum, arzu edilen ve minimum) analitik performans spesifikasyonları (impresizyon, bias, TEa ve MU), RDD, BI ve homeostatik ayar noktasına ulaşmak için gerekli numune sayıları hesapladık.

5.1.Albümin ve Total Protein BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yer alan sağlıklı gönüllülerden biri hariç tamamının en az bir albümin ölçüm sonucunun analitik saptama sınırının altında (Limit of detection, LOD) olması nedeniyle BV verileri hesaplanamamıştır. Total protein ölçümünde ise, dört sağlıklı gönüllü dışında tüm bireylerin en az bir sonucunun LOD'un altında olması nedeniyle BV analizi cinsiyetlere göre alt gruplara ayrılmadan bireylerin tümü için hesaplanmıştır.

Çalışmamızda idrar albümin ölçümünde immünotürbidimetrik, total protein ölçümünde ise benzetonyum klorür ölçüm yöntemi kullanıldı. Yöntemlerin LOD değerleri, kit insertinde yer alan ve tarafımızca doğrulanan albümin için < 0.5 mg/dL, total protein için ise < 6.8 mg/dL'ydi. Rutin laboratuvar numunelerinde de hastanın bir patolojisi yok ise spot ve 24 saatlik idrarda, albümin ve total protein sonuçları LOD altında bir değer olabilmektedir. Böbrek patolojilerinin değerlendirilmesinde oldukça önemli olan bu iki analitin değerlendirilebilmesi için ilerde

yapılacak çalışmalarda albümin ve protein atılımı olan böbrek patolojili hastalarda yapılması veya sağlıklı gönüllülerde değerlendirilecek ise de daha hassas ölçüm yöntemlerinin kullanılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

5.2.İdrar Analit Konsantrasyonlarının BV Verilerinin Değerlendirilmesi

5.2.1. Kreatinin BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kadın ve erkek sabah ilk idrar kreatinin konsantrasyonları için ortalama değerler (kadın 105 mg/dL, erkek 164 mg/dL, tüm grup 146 mg/dL) ve CV_I verileri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (kadın CV_I %42.8, erkek CV_I %24.2, tüm grup CV_I %29.6). Ortalama değerler arasında bulunan fark, erkeklerde kas kitlesinin daha fazla olması nedeniyle beklenen bir durumdu.

Elde edilen BV verilerinden sabah ilk idrar kreatinini için hesaplanan arzu edilen impresizyon, bias, TEa ve MU sırasıyla %14.8, %10.3, %34.7 ve %29.6 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kreatinin için elde edilen tüm RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplanmıştır. Buna göre RDD değerimiz %+96.1 ve %-49 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda kreatinin için elde edilen BI değeri 1.03 bulunmuştur. Bu değer, 0.6-1.4 aralığında olduğu için hastalara ait idrar kreatinin sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralıklar dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Bunun yanı sıra ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD de kullanılabilir.

İdrar kreatinin değerleri için EFLM BV veri tabanında bir bilgi mevcut değildir. Yılmaz ve ark. yakın zamanda yapmış oldukları çalışmada spot idrar kreatinin için elde ettikleri CV_I ve CV_G değerleri bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerlerimizden farklıydı (102). Bu farklılığın nedeni numune türlerinin birbirinden farklı olması olabilir. Ricos ve ark. yaptıkları çalışmada sabah ilk idrardan elde ettikleri CV_I değerleri ile bizim CV_I değerlerimizin birbirine yakın olduğu görüldü (24).

Literatürde yer alan, idrar numunelerinde kreatinin ölçümüne ait tüm grup CV_A, CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait kreatinin verileri Tablo 14'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 14. İdrar kreatinin için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Kreatinin	%CV _A	%CV _I	%CV _G
Gowans ve ark. (103) (24 saatlik idrar)	0.9	23.8	24.5
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	2.17	49.0	81.9
Ricos ve ark. (24) (spot idrar)	1.1	36.3	35.6
Ricos ve ark. (24) (24 saatlik idrar)	1.1	24.2	33.8
Ricos ve ark. (24) (sabah ilk idrar)	1.1	31.1	25.7
Westgard Veri Tabanı (100) (sabah ilk idrar)	-	23.2	25.7
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	1.8	29.6	37.5

5.2.2. Üre BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kadın ve erkek olarak alt gruplara ayrıldığında sabah ilk idrar üre konsantrasyonları için ortalama değerler (kadın 1.6 g/dL, erkek 2.0 g/dL, tüm grup 1.85 g/dL) ve CV_I verileri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (kadın CV_I %32.8, erkek CV_I %23.4, tüm grup CV_I %26.4). Üre oluşum hızı, kaslarda gerçekleşen protein katabolizmasından etkilendiği için cinsiyetler arası anlamlı fark bulunması vücut kas kitlelerinin farklı olması ile ilişkilidir.

Elde edilen BV verilerinden üre için hesaplanan arzu edilen impresizyon, bias, TEa ve MU sırasıyla %13.2, %7.6, %29.3 ve %26.6 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda üre için elde edilen tüm RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplanmıştır. Buna göre RDD değerimiz %+82.7 ve %-45.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda üre için elde edilen BI değeri 1.78 bulunmuştur. Bu değer BI >1.4 olduğu için hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans değerler kullanılabilir (42).

Ricos ve ark. sabah ilk idrar ile yaptıkları çalışmadan elde ettikleri CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerler birbirine benzer bulunmuştur (24).

Literatürde yer alan, idrar numunelerinde üre ölçümüne ait tüm grup CV_A, CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait üre verileri Tablo 15'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 15. İdrar üre için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Üre	%CV _A	%CV _I	%CV _G
Westgard Veri Tabanı (100) (24 saatlik idrar)	-	17.4	25.4
Gowans ve ark. (103) (24 saatlik idrar)	2.1	27.8	27.3
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	2.10	36.0	50.4
Ricos ve ark. (24) (spot idrar)	1.6	29.6	27.0
Ricos ve ark. (24) (24 saatlik idrar)	1.6	22.7	28.1
Ricos ve ark. (24) (sabah ilk idrar)	1.6	25.0	19.9
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	1.0	26.4	18.7

5.2.3. Ürik Asit BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kadın ve erkek için sabah ilk idrar ürik asit konsantrasyonlarının ortalama değerleri (kadın 33.3 mg/dL, erkek 37.9 mg/dL, tüm grup 36.3 mg/dL) ve CV_I verileri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (kadın CV_I %39.0, erkek CV_I %31.3, tüm grup CV_I %33.9).

BV verilerinden ürik asit için hesaplanan arzu edilen impresizyon, bias, TEa ve MU sırasıyla %16.9, %9.8, %37.7 ve %33.9 bulunmuştur.

Ürik asit için elde edilen tüm RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplanmıştır. Buna göre RDD değerimiz %+115 ve %-53.5 olarak bulunmuştur.

Ürik asit için elde edilen BI değeri 1.75 bulunmuştur. Bu değer BI >1.4 olduğu için hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans değerler kullanılabilir.

Ricos ve ark. sabah ilk ve 24 saatlik idrar ile yaptıkları çalışmanın ürik asit CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamızın CV_I ve CV_G değerleri birbirine oldukça yakın bulunmuştur (24). Yılmaz ve ark. spot idrarda yapmış oldukları çalışmada ürik asit için elde ettikleri CV_I değeri bizim CV_I değerimiz ile çok yakın olmasına rağmen CV_G değeri bizim çalışmamızdan yüksek bulunmuştur (102).

İdrar numunelerinde ürik asit ölçümüne ait literatürde yer alan tüm grup CV_A, CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait ürik asit verileri Tablo 16'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 16. İdrar ürik asit için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Ürik Asit	%CV _A	%CV _I	%CV _G
Westgard Veri Tabanı (100) (24 saatlik idrar)	-	16.8	14.4
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	3.25	33.2	33.7
Ricos ve ark. (24) (spot idrar)	1.1	39.9	29.5
Ricos ve ark. (24) (24 saatlik idrar)	1.1	27.5	26.8
Ricos ve ark. (24) (sabah ilk idrar)	1.1	31.3	26.1
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	1.8	33.9	25.1

5.2.4. Amilaz BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kadın ve erkek sabah ilk idrar amilaz konsantrasyonları için ortalama değerler (kadın 11.4 U/dL, erkek 5.65 U/dL, tüm grup 9.15 U/dL) arasında anlamlı fark bulunmuştur. CV_I değerleri için cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

BV verileri ile hesaplanan amilaz için arzu edilen impresizyon, bias, TE_a ve MU sırasıyla %22.3, %18.1, %54.9 ve %44.7 bulunmuştur.

Çalışmamızda amilaz için elde edilen tüm RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. Buna göre RDD değerlerimiz %+169 ve %-62.9 bulundu.

Çalışmamızda amilaz için elde edilen BI değeri 0.79 bulunmuştur. Bu değer, BI için gri zon olarak kabul edilen 0.6-1.4 aralığında olması nedeniyle hastalara ait idrar amilaz sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralıkları dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Bunun yanı sıra ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD de kullanılabilir.

Cummings ve ark. 1989 yılında yapmış oldukları çalışmada amilaz için buldukları tüm grup CV_A, CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamız arasında farklılıklar görülmektedir (104). Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı yıllarda kullanılan cihazlar ile günümüz cihazlarının analitik performans farklılıkları olabilir. Sabah ilk idrar için bulunan CV_A değeri bizim çalışmamızın 4 katından büyüktü.

Literatürde yer alan, idrar numunelerinde amilaz ölçümüne ait tüm grup CV_A, CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait amilaz verileri Tablo 17’de karşılaştırılmaktadır.

Tablo 17. İdrar amilaz için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Amilaz	%CV _A	%CV _I	%CV _G
Cummings ve ark. (104) (spot idrar)	2.5	94	46
Cummings ve ark. (104) (sabah ilk idrar)	5.1	132	21
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	1.2	44.7	70.7

5.2.5. Kalsiyum BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kadın ve erkek sabah ilk idrar kalsiyum konsantrasyonları için ortalama değerler (kadın 6.0 mg/dL, erkek 14.1 mg/dL) ve CV_I değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (kadın CV_I %40.6, erkek CV_I %35.0). Tüm grup için ortalama değer 9.3 mg/dL ve tüm grup CV_I %36.9 olarak bulundu.

Elde edilen BV verileri ile kalsiyum için hesaplanan arzu edilen impresizyon, bias, TEa ve MU sırasıyla %18.4, %14.3, %44.7 ve %36.9 bulundu.

Çalışmamızda kalsiyum için elde edilen tüm RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. Buna göre RDD değerlerimiz %+129 ve %-56.5 bulundu.

Çalışmamızda kalsiyum için elde edilen BI değeri 0.84 bulundu. Bu değer, 0.6-1.4 aralığında bulunduğu için hastalara ait idrar kalsiyum sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralıkları dikkatli bir şekilde kullanılabilir ya da ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD de kullanılabilir.

Çalışmamızda kalsiyum için elde ettiğimiz tüm grup CV_I değeri Ricos ve ark. sabah ilk idrar çalışması için buldukları CV_I değerinden düşük, elde ettiğimiz CV_G değeri ise Ricos ve ark. yüksek bulundu (24). Yılmaz ve ark. yapmış oldukları çalışmada spot idrar için elde ettikleri CV_I ve CV_G değerleri bizim çalışmamızdan yüksekti (102). Bu farklılık, serum kalsiyum ve serum 25-hidroksivitamin D₃ düzeylerinin idrar ile kalsiyum atılımını değiştirmesinden (105) ve kullanılan kalsiyum ölçüm yöntemlerinin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Biz kalsiyum ölçümünde Arsenazo-III yöntemini kullandık. Ricos ve ark. yaptığı çalışmada kalsiyum o-krezolfitalein kompleksi yöntemi, Yılmaz ve ark. ise NM-BAPTA yöntemi ile ölçüldü.

Literatürde yer alan, idrar numunelerinde kalsiyum ölçümüne ait tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait kalsiyum verileri Tablo 18’de karşılaştırılmaktadır.

Tablo 18. İdrar kalsiyum için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Kalsiyum	% CV_A	% CV_I	% CV_G
Westgard Veri Tabanı (100) (24 saatlik idrar)	-	27.5	36.6
Gowans ve ark. (103) (24 saatlik idrar)	3.9	31.4	36.7
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	2.37	61.0	70.6
Ricos ve ark. (24) (spot idrar)	2.3	40.5	36.8
Ricos ve ark. (24) (24 saatlik idrar)	2.3	30.0	36.5
Ricos ve ark. (24) (sabah ilk idrar)	2.3	43.6	38.1
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	2.9	36.9	52.3

5.2.6. Sodyum BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kadın ve erkek sabah ilk idrar sodyum konsantrasyonları için ortalama değerler (kadın 11.6 mmol/dL, erkek 13.1 mmol/dL) için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. CV_I değerleri için cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmadı. Tüm grup sodyum için ortalama değer 12.6 mmol/dL ve tüm grup CV_I %33.3 olarak bulundu.

Sodyum için BV verileri ile hesaplanan arzu edilen impresizyon, bias, TEa ve MU sırasıyla %16.6, %10.7, %38.1 ve %33.3 bulunmuştur.

Çalışmamızda sodyum için elde edilen tüm RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. Buna göre RDD değerlerimiz %+112 ve %-52.9 bulundu.

Çalışmamızda sodyum için elde edilen BI değeri 1.25 bulunmuştur. Bu değer, 0.6-1.4 aralığında olduğu için hastalara ait idrar sodyum sonuçları değerlendirilirken referans aralıkları dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Bunun yanı sıra ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD de kullanılabilir.

Çalışmamızda sodyum için elde ettiğimiz tüm grup CV_I değeri, Ricos ve ark. sabah ilk idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_I değeri ve Yılmaz ve ark. yaptığı spot idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_I değeri ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda sodyum için elde ettiğimiz tüm grup CV_G değeri ise, Ricos ve ark. sabah ilk ve 24 saatlik idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_G değeri ile uyumlu bulunmuştur. Ancak Yılmaz ve ark.

yaptığı spot idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_G değeri bizim çalışmamızdan yüksekti (24, 102).

İdrar örneklerinde sodyum ölçümlerine ait literatürde yer alan, tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait sodyum verileri Tablo 19’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 19. İdrar sodyum için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Sodyum	% CV_A	% CV_I	% CV_G
Westgard Veri Tabanı (100) (24 saatlik idrar)	-	28.7	16.7
Gowans ve ark. (103) (24 saatlik idrar)	0.9	24.8	34.3
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	0.94	35.0	42.6
Ricos ve ark. (24) (spot idrar)	0.7	30.9	29.6
Ricos ve ark. (24) (24 saatlik idrar)	0.7	24.6	31.1
Ricos ve ark. (24) (sabah ilk idrar)	0.7	35.8	27.5
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	1.2	33.3	29.5

5.2.7. Potasyum BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kadın ve erkek sabah ilk idrar potasyum konsantrasyonları için ortalama değerler (kadın 3.04 mmol/dL, erkek 3.81 mmol/dL) ve CV_I değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (kadın CV_I %49.8, erkek CV_I %34.4). Tüm grup potasyum için ortalama değer 3.52 mmol/dL ve tüm grup CV_I %39.5 olarak bulundu.

Potasyum için BV verileri ile hesaplanan arzu edilen impresizyon, bias, TEa ve MU sırasıyla %16.7, %10.8, %38.5 ve %39.5 bulundu.

Çalışmamızda potasyum için elde edilen tüm RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. Buna göre RDD değerlerimiz %+113 ve %-53.1 bulundu.

Çalışmamızda potasyum için elde edilen BI değeri 1.22 bulunmuştur. Bu değer, 0.6-1.4 aralığında olduğu için hastalara ait idrar potasyum sonuçları değerlendirilirken referans aralıkları dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Bunun yanı sıra ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD de kullanılabilir.

Çalışmamızda potasyum için elde ettiğimiz tüm grup CV_I değeri, Ricos ve ark. sabah ilk idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_I değeri ve Yılmaz ve ark. yaptığı spot idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_I değeri ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda potasyum için elde ettiğimiz tüm grup CV_G değeri ise, Ricos ve ark. sabah ilk ve 24 saatlik idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_G değeri ile uyumlu bulunmuştur. Ancak Yılmaz ve ark. yaptığı spot idrar çalışmasından potasyum için elde ettiği tüm grup CV_G değeri bizim çalışmamızdan yüksekti (24, 102).

İdrar örneklerinde potasyum ölçümlerine ait literatürde yer alan, tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait potasyum verileri Tablo 20’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. İdrar potasyum için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Potasyum	% CV_A	% CV_I	% CV_G
Westgard Veri Tabanı (100)	-	24.4	22.2
Gowans ve ark. (103) (24 saatlik idrar)	1.3	25.8	23.7
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	0.95	41.2	44.0
Ricos ve ark. (24) (spot idrar)	0.9	39.2	32.0
Ricos ve ark. (24) (24 saatlik idrar)	0.9	27.2	28.6
Ricos ve ark. (24) (sabah ilk idrar)	0.9	43.0	33.9
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	0.9	39.5	30.1

5.3.İdrar Analit/Kreatinin Oranlarının BV Verilerinin Değerlendirilmesi

5.3.1. İdrar Üre/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda üre/kreatinin oranı için kadın ve erkek ortalama değerler (kadın 14.5 g/g kreatinin, erkek 12.5 g/g kreatinin, tüm grup 13.3 g/g kreatinin), CV_I (kadın %21.6, erkek %15.5, tüm grup %18.3) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Tüm grup için CV_A değeri %2.6 olarak bulunmuştur.

Üre/kreatinin oranı için hesaplanan arzu edilen performans özellikleri impresizyon, bias, TEa ve MU için sırasıyla %9.15, %5.39, %20.4 ve %18.3 olarak hesaplanmıştır.

Üre/kreatinin oranı için RDD ve BI değerleri tüm grup için hesaplanmıştır. Çalışmamızda üre/kreatinin oranı için RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplanmıştır. RDD değerleri %+53.0 ve %-34.6 olarak bulunmuştur. BI 1.61

olarak bulunmuştur. Bu değer $BI > 1.4$ olduğu için hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans değerler kullanılabilir.

Çalışmamızda üre/kreatinin oranı için elde ettiğimiz tüm grup CV_I ve CV_G değerleri (sırasıyla 18.3 ve 16.1) Yılmaz ve ark. spot idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup CV_I ve CV_G değerleri ile (sırasıyla 20.5 ve 20.9) birbirini destekler nitelikteydi (102).

5.3.2. İdrar Ürik Asit/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda ürik asit/kreatinin oranı için kadın ve erkek ortalama değerler (kadın 327 mg/g kreatinin, erkek 243 mg/g kreatinin, tüm grup 273 mg/g kreatinin), CV_I (kadın %27.4, erkek %37.9, tüm grup %33.6) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Tüm grup için CV_A değeri %2.8 olarak bulundu.

Ürik asit/kreatinin oranı için hesaplanan arzu edilen performans özellikleri impresizyon, bias, TEa ve MU için sırasıyla %16.8, %8.87, %36.5 ve %33.6 olarak hesaplandı.

Ürik asit/kreatinin oranı için RDD ve BI değerleri tüm grup için hesaplandı. Çalışmamızda üre/kreatinin oranı için RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. RDD değerlerimiz % +114 ve % -53.3 olarak bulundu.

BI 2.95 olarak bulundu. Bu değer $BI > 1.4$ olduğu için hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans değerler kullanılabilir.

Choi ve ark. yaptığı çalışmada 24 saatlik idrar ürik asit atılımı ile spot idrar ürik asit/kreatinin oranı arasında orta düzey pozitif korelasyon bulundu ($r=0.398$). Bu sebeple, spot idrar ürik asit/kreatinin oranının, 24 saatlik idrar ürik asit atılımını göstermede yeterli olmayabileceği belirtildi. Ancak özellikle ürikozürük ilaç tedavisi alan gut hastalarının takibinde spot idrar ürik asit/kreatinin oranının yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (106).

Yılmaz ve ark. spot idrarda yapmış oldukları çalışmada ürik asit için elde ettikleri CV_I ve CV_G değerleri sırasıyla 25.1 ve 40.8'dir. Bizim çalışmamızdan elde ettiğimiz CV_I ve CV_G değerlerinden (sırasıyla 33.6 ve 21.6) farklı bulunmuştur (102).

5.3.3. İdrar Amilaz/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda idrar amilaz/kreatinin oranı için kadın ve erkek ortalama değerler (kadın 56.4 U/g kreatinin, erkek 76.8 U/g kreatinin, tüm grup 63.4 U/g kreatinin), CV_I (kadın %59.6, erkek %49.0, tüm grup %49.6) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Amilaz/kreatinin oranı için hesapladığımız arzu edilen performans özellikleri impresizyon, bias, TEa ve MU için sırasıyla %24.8, %18.1, %59.1 ve %49.6 olarak bulundu.

Amilaz/kreatinin oranı için RDD ve BI değerleri tüm grup için hesaplandı. Çalışmamızda amilaz/kreatinin oranı için RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. RDD değerlerimiz %+197 ve %-66.4 olarak bulundu. BI 0.93 olarak bulundu. Bu değer, 0.6-1.4 arasında olduğu için hastalara ait idrar amilaz/kreatinin sonuçları değerlendirilirken referans aralıkları dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Bununla birlikte ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD kullanılabilir.

Cummings ve ark. 1989 yılında yapmış oldukları çalışmada amilaz/kreatinin oranı için buldukları tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri bizim çalışmamızda bulduğumuz değerlerden farklıydı (104). Bunun nedeni çalışmanın yapıldığı yıllarda kullanılan cihazların günümüz cihazlarından analitik performans olarak farklı olması olabilir. Sabah ilk ve spot idrar için bulunan CV_A değerleri bizim çalışmamızın CV_A değerinin 2 katından büyüktü.

İdrar örneklerinde amilaz/kreatinin oranı için literatürde yer alan, tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait veriler Tablo 21’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 21. İdrar amilaz/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Amilaz/Kreatinin	% CV_A	% CV_I	% CV_G
Cummings ve ark. (104) (spot idrar)	5.3	98	48
Cummings ve ark. (104) (sabah ilk idrar)	6.1	140	22
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	2.5	49.6	56.7

5.3.4. İdrar Kalsiyum/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda kalsiyum/kreatinin oranı için kadın ve erkek ortalama değerler (kadın 92.7 mg/g kreatinin, erkek 77.0 mg/g kreatinin, tüm grup 82.9 mg/g kreatinin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. CV_I (kadın %35.6, erkek %36.6, tüm grup %36.3) değerlerinde cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kalsiyum/kreatinin oranı için hesaplanan arzu edilen performans özellikleri impresizyon, bias, TEa ve MU için sırasıyla %18.1, %12.6, %42.6 ve %36.3 olarak hesaplandı.

Kalsiyum/kreatinin oranı için RDD ve BI değerleri tüm grup için hesaplandı. Çalışmamızda kalsiyum/kreatinin oranı için RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. RDD değerlerimiz %+127 ve %-55.9 olarak bulundu. BI 1.03 olarak bulundu. Bu değer, 0.6-1.4 arasında olduğu için hastalara ait idrar kalsiyum/kreatinin sonuçları değerlendirilirken referans aralıkları dikkatli bir şekilde kullanılabilir ya da ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD kullanılabilir.

Çiğdem Gökçe (107) ve ark. sağlıklı gönüllü ve hastalarda yaptığı çalışmada 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ile spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı arasında cinsiyet ve böbrek fonksiyon durumundan etkilenmeyen güçlü bir korelasyon bulunmuştur ($r=0.946$, $p<0.001$).

Çalışmamızda kalsiyum/kreatinin oranı için elde ettiğimiz tüm grup ve erkek bireylerin CV_A , CV_I ve CV_G değerleri Yılmaz ve ark. spot idrar çalışmasından elde ettiği tüm grup ve erkek bireylerin CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile oldukça benzer olduğu görülmüştür (102). Ancak Gowans ve ark. yaptıkları çalışmanın 24 saatlik idrar numuneleri ile yapılmış olması ve çalışmanın bizim çalışmamıza göre daha uzun sürmüş olması (40 hafta boyunca her dört haftada bir) nedeniyle karşılaştırılabilirliği kısıtlıdır (108).

İdrar örneklerinde kalsiyum/kreatinin oranı için literatürde yer alan, tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait veriler Tablo 22’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 22. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Kalsiyum/Kreatinin	% CV_A	% CV_I	% CV_G
Gowans ve ark. (108) (24 saatlik idrar)	0.7	25.6	30.5
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	3.09	35.7	47.1
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	3.3	36.3	43.7

5.3.5. İdrar Sodyum/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda idrar sodyum/kreatinin oranı için kadın ve erkek ortalama değerler (kadın 123 mmol/g kreatinin, erkek 80.4 mmol/g kreatinin, tüm grup 91.1 mmol/g kreatinin), CV_I (kadın %43.2, erkek %33.2, tüm grup %34.4) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sodyum/kreatinin oranı için hesapladığımız arzu edilen performans özellikleri impresizyon, bias, TEa ve MU için sırasıyla %17.2, %8.76, %37.1 ve %34.4 olarak bulundu.

Sodyum/kreatinin oranı için RDD ve BI değerleri tüm grup için hesaplandı. Çalışmamızda sodyum/kreatinin oranı için RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. RDD değerlerimiz %+117 ve %-54.1 olarak bulundu. BI 5.21 olarak bulundu. Bu değer BI >1.4 olduğu için hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans değerler kullanılabilir.

Terukazu Kawasaki (87) ve ark. yaptıkları çalışmada 24 saatlik sodyum atılımı ile spot idrar sodyum/kreatinin oranı arasında yüksek korelasyon bulunmuştur ($r=0.774$, $p<0.001$).

Yılmaz ve ark. çalışmasında spot idrar sodyum/kreatinin oranı için elde ettikleri tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri, bizim çalışmamızda sabah ilk idrar sodyum/kreatinin oranı için elde ettiğimiz tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerlerine göre yüksekti (102). İdrar sodyum atılımının diurnal ritmi olması ve gece sodyumun idrarla atılımının gündüze göre daha düşük olması nedeniyle (109) çalışmalar arası bu farklılık numune türü ve numune alınma saatlerindeki farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

İdrar örneklerinde sodyum/kreatinin oranı için literatürde yer alan, tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait veriler Tablo 23'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 23. İdrar sodyum/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Sodyum/Kreatinin	% CV_A	% CV_I	% CV_G
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	1.94	41.9	52.9
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	2.5	34.4	29.8

5.3.6. İdrar Potasyum/Kreatinin Oranı BV Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda idrar potasyum/kreatinin oranı için kadın ve erkek ortalama değerler (kadın 33.0 mmol/g kreatinin, erkek 27.1 mmol/g kreatinin, tüm grup 29.3 mmol/g kreatinin), CV_I (kadın %23.6, erkek %29.0, tüm grup %26.7) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Potasyum/kreatinin oranı için hesapladığımız arzu edilen performans özellikleri impresizyon, bias, TEa ve MU için sırasıyla %13.3, %9.30, %31.3 ve %26.7 olarak bulundu.

Potasyum/kreatinin oranı için RDD ve BI değerleri tüm grup için hesaplandı. Çalışmamızda potasyum/kreatinin oranı için RDD değerleri, verilerimiz normal dağılmadığı için asimetrik RDD formülüyle hesaplandı. RDD değerlerimiz $\%+84.1$ ve $\%-45.7$ olarak bulundu. BI 1.03 olarak bulundu. Bu değer, 0.6-1.4 arasında olduğu için hastalara ait idrar potasyum/kreatinin sonuçları değerlendirilirken referans aralıkları dikkatli bir şekilde kullanılabilir veya ardışık test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD kullanılabilir.

Kawasaki (87) ve ark. yaptıkları çalışmada 24 saatlik potasyum atılımı ile spot idrar potasyum/kreatinin oranı arasında yüksek korelasyon bulunmuştur ($r=0.811$, $p<0.001$).

Yılmaz ve ark. yaptıkları çalışmada spot idrar potasyum/kreatinin oranı için elde ettiği tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri bizim çalışmamızda sabah ilk idrar potasyum/kreatinin oranı için elde ettiğimiz tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerlerinden yüksekti (102). İdrar potasyum atılımının diurnal ritmi olması ve gece idrarla potasyum atılımının gündüze göre daha düşük olması nedeniyle (109) çalışmalar arası bu farklılık numune türü ve numune alınma saatlerindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

İdrar örneklerinde potasyum/kreatinin oranı için literatürde yer alan, tüm grup CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bizim çalışmamıza ait veriler Tablo 24'te karşılaştırılmıştır.

Tablo 24. İdrar potasyum/kreatinin oranı için BV çalışmaları ile bizim çalışmamızın karşılaştırılması.

Potasyum/Kreatinin	$\%CV_A$	$\%CV_I$	$\%CV_G$
Yılmaz ve ark. (102) (spot idrar)	1.93	33.5	57.9
Bizim çalışmamız (sabah ilk idrar)	2.0	26.7	29.6

6. SONUÇ

BV çalışmamız Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi'nde çalışan sağlıklı gönüllülerden alınan sabah ilk idrar numunelerinden gerçekleştirildi. Çalışmamızdaki en önemli limitasyonlar;

- Çalışmamız başlangıçta 15 kadın, 15 erkek gönüllüden oluşmaktaydı. Ancak özellikle kadın bireylerde beklenenin üstünde kayıp olması kadın bireylerin örneklem sayısının düşük kalmasına neden olmuştur.
- Albümin için elde edilen sonuçların çoğunun LOD altında kalması biyolojik varyasyon bileşen sonuçlarının hesaplanamamasına neden olmuştur. Aynı şekilde total protein için de birçok sonucun LOD altında kalması nedeniyle sadece tüm grup için biyolojik varyasyon bileşenleri hesaplanmıştır.

13 kadın ve 15 erkek için 10 hafta boyunca, haftanın aynı günü toplanan sabah ilk idrar örneklerinde kreatinin, üre, ürik asit, albümin, total protein, amilaz, kalsiyum, sodyum ve potasyum analitlerinin biyolojik varyasyon bileşenlerinin, RDD, BI, APS ve homeostatik ayar noktasına ulaşmak için gerekli numune sayısının belirlendiği tezimizde, bu analitlerin kreatinine oranlanmamış şekilde doğrudan kendi varyasyonlarının yansıtıldığı durumda kreatinin, amilaz, kalsiyum hariç diğer tüm parametrelerde CV_G 'nin CV_I 'dan daha düşük olduğu tespit edildi. Bu nedenle bu analitler için BI 1.0'ın üzerindeydi. $CV_G > CV_I$ olan amilaz ve kalsiyum analitleri için BI 1.0'dan küçüktü. Üre, ürik asit ve total protein için bireysellik indeksi 1.4'ten büyüktü. Bu verileri toplu halde değerlendirecek olursak üre, ürik asit ve total protein için hasta sonuçlarının değerlendirilmesinde popülasyona dayalı referans aralığı kullanılması, diğer analitlerde ise yine popülasyona dayalı referans aralıkları ile birlikte RDD'nin de kullanılması önerilebilir.

Bu analitler için rutinde de kullanılan ve sonuç standardizasyonun sağlanması için kreatinine oranlanmış değerler incelendiğinde ise üre/kreatinin, ürik asit/kreatinin ve sodyum/kreatininin bireysellik indeksinin 1.4'ten büyük olduğu, diğer parametrelerin ise 0.6-1.4 olduğu görülmektedir. Aynı şekilde bu analitlerin kreatinine oranlanmış sonuçlarının değerlendirilmesinde üre/kreatinin, ürik asit/kreatinin ve sodyum/kreatinin için popülasyona dayalı referans aralıklarının kullanılması, diğerler analit/kreatinin oranları için ise popülasyona dayalı referans aralıklarının RDD ile birlikte değerlendirilmesi önerilebilir.

Çalışmamızda sabah ilk idrar analitlerinde birey içi biyolojik varyasyonun bireyler arası biyolojik varyasyondan yüksek olmasına birkaç durum sebep olmuş olabilir:

- Çalışmaya katılan bireylerde su alımının standardize olmaması, bireylerin numunenin toplandığı gün su alım miktarlarındaki değişimler birey içi biyolojik varyasyonun yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle bu analitler için ileride planlanacak biyolojik varyasyon çalışmalarında günlük su tüketiminin kayıt altına alınması fayda sağlayabilir.
- Çalıştığımız sabah ilk idrar örneğinin tüm gece mesanede beklemesi bu süreçteki metabolik değişiklikleri yansıtmaktadır. Bu da birey içi biyolojik varyasyonun artmasına neden olabilir.
- Serum/plazma örnekleri için standart örnek toplama prosedürleri EFLM BV-WG tarafından tanımlanmışken idrar örnekleri için böyle bir standart örnek toplama prosedürü mevcut değildir. Bu nedenle hangi idrar örneğinin bu analitler için biyolojik varyasyonu daha iyi yansıtacağı net değildir.

Sonuç olarak, mevcut BV veri tabanlarında idrar ile yapılan çalışma sayısının az olması ve uzun yıllar önce yapılmış olmaları karşılaştırılabilirliği kısıtlamasına rağmen rutin laboratuvar da bu analitlerdeki en iyi değişimi yansıtan numunenin 24 saatlik idrar örneği olduğu göz önüne alınırsa ve çalışmamızdaki sonuçların çoğunun Ricos ve ark. yapmış oldukları 24 saatlik idrar çalışmasında elde edilen sonuçlara yakın olması ve sabah ilk idrar örneğinin 24 saatlik idrara göre hasta uyumun daha yüksek, örnek toplama süresinin daha kısa olması nedeniyle preanalitik dönemin standardize edildiği bir prosedür ile sabah ilk idrar örneği bireylerdeki biyolojik varyasyon değişimini gösteren en uygun örneklerden biri olabilir.

Kreatininle oranlanmış sonuçların birey içi biyolojik varyasyon değerleri ile kreatinine oranlanmamış sonuçların birey içi biyolojik varyasyon değerleri karşılaştırıldığında amilaz ve sodyum hariç kreatininle oranlanmış CV₁ değerleri daha düşük bulunmuştur. İdeal bir analitin düşük CV₁'ya sahip olduğu düşünüldüğünde çalışmamızda elde ettiğimiz sabah ilk idrar analit konsantrasyonlarının yerine rutin laboratuvar da uygulandığı gibi analit/kreatinin oranlarının rapor edilmesinin daha uygun olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med. 2006;44(6):750-9.
2. Dasgupta A, Sepulveda JL. Tıbbi Laboratuvarlarda Değişkenlik, Hatalar ve Kalite. In: Turhan T, editor. Tıbbi Laboratuvarlarda Doğru Sonuç Hataların Tespiti ve Düzeltilmesi İçin Rehber: Palme Yayıncılık; 2015. p. 1-8.
3. Coskun A, Inal T, Unsal I, Serteser M. Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine. In: Coskun A, editor. Quality Management and Six Sigma: Intechopen; 2010. p. 247-59.
4. Fraser CG. Biological Variation: From Principles to Practice: AACC Press; 2001.
5. Güner G, Tuncel P, Örmən M. Tıbbi Laboratuvarlarda Kalite Yönetimi. In: Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay Z, editors. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları. p. 139-49.
6. Haverstick DM, Groszbach AR. Specimen Collection, Processing, and Other Preanalytical Variables. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Seventh ed2015. p. 73-87.
7. Görmüş U. Klinik Laboratuvarlarda Yapılan Çalışmalar. In: Görmüş U, editor. Laboratuvar Dünyası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019.
8. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: Types and frequencies 10 years later. Clin Chem. 2007;53(7):1338-42.
9. Young DS. Conveying the importance of the preanalytical phase. Clin Chem Lab Med. 2003;41(7):884-7.
10. Braga F, Panteghini M. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: An update. Crit Rev Cl Lab Sci. 2016;53(5):313-25.
11. Klee GG, Westgard JO. Quality Management. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Seventh ed2015. p. 90-105.
12. Fraser CG. Test result variation and the quality of evidence-based clinical guidelines. Clin Chim Acta. 2004;346(1):19-24.
13. Linnet K, Boyd JC. Selection and Analytical Evaluation of Methods—With Statistical Techniques. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Seventh ed2015. p. 6-30.
14. Fraser CG. The Nature of Biological Variation. Biological Variation: From Principles to Practice: AACC Press; 2001.

15. Price CP, Bossuyt PMM, Bruns DE. Evidence-Based Laboratory Medicine. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Seventh ed 2015. p. 40-58.
16. Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med. 2004;42(7):758-64.
17. Kuchipudi-Yerneni L. Allowable Total Error (TEa): AACC; 2013 [
18. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı; 95966346 numaralı, İzin Verilen Toplam Hata Sınırları hakkında 13/10/2016 tarihli genelge.
19. QC B. Bio-Rad Blackboard - Total Allowable Error. BIORAD QC; 2012.
20. Çokluk E. Klinik biyokimya da biyolojik varyasyon: Referans değişim değeri ve bireysellik indeksi. Turkish Journal of Clinics and Laboratory. 2019;10(4):526-32.
21. Solberg HE, Petittler C. Approved Recommendation (1988) on the Theory of Reference Values .3. Preparation of Individuals and Collection of Specimens for the Production of Reference Values. Clinica Chimica Acta. 1988;177(3):S3-S11.
22. Ricos C, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Iglesias N, Jimenez CV, et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. Scand J Clin Lab Inv. 2004;64(3):175-84.
23. Carobene A, Strollo M, Jonker N, Barla G, Bartlett WA, Sandberg S, et al. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2016;54(10):1599-608.
24. Ricos C, Jimenez CV, Hernandez A, Simon M, Perich C, Alvarez V, et al. Biological variation in urine samples used for analyte measurements. Clin Chem. 1994;40(3):472-7.
25. Fraser CG. Data on biological variation: essential prerequisites for introducing new procedures? Clin Chem. 1994;40(9):1671-3.
26. Milan 2014 Consensus Draft on Quality Specifications [Available from: <https://www.westgard.com/milan-2014-draft1.htm>].
27. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med. 2015;53(6):833-5.

28. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T, et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(2):189-94.
29. Braga F, Panteghini M. Performance specifications for measurement uncertainty of common biochemical measurands according to Milan models. *Clin Chem Lab Med*. 2021.
30. Braga F, Pasqualetti S, Borrillo F, Capoferri A, Chibireva M, Rovegno L, et al. Definition and application of performance specifications for measurement uncertainty of 23 common laboratory tests: linking theory to daily practice. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(2):213-23.
31. Fraser CG. Quality Specifications. *Biological Variation: From Principles to Practice*: AACC Press; 2001.
32. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem*. 1997;34 (Pt 1):8-12.
33. Keleş M. Evaluation of the clinical chemistry tests analytical performance by using different models and specifications. *Turk J Biochem*. 2020;45(1):11-8.
34. Coskun A, Oosterhuis WP. Statistical distributions commonly used in measurement uncertainty in laboratory medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020;30(1):010101.
35. White GH. Basics of estimating measurement uncertainty. *Clin Biochem Rev*. 2008;29 Suppl 1(Suppl 1):S53-60.
36. Harris EK, Yasaka T. On the Calculation of a “Reference Change” for Comparing Two Consecutive Measurements. *Clin Chem*. 1983;29(1):25-30.
37. Fraser CG. Changes in Serial Results. *Biological Variation: From Principles to Practice*: AACC Press; 2001.
38. Biosca C, Ricos C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem*. 2001;47(12):2146-8.
39. Roraas T, Stove B, Petersen PH, Sandberg S. Biological Variation: The Effect of Different Distributions on Estimated Within-Person Variation and Reference Change Values. *Clin Chem*. 2016;62(5):725-36.
40. Walton RM. Subject-based reference values: biological variation, individuality, and reference change values. *Vet Clin Pathol*. 2012;41(2):175-81.
41. Fraser CG. The Utility of Population-Based Reference Values. *Biological Variation: From Principles to Practice*: AACC Press; 2001.

42. Fraser CG, Harris EK. Generation and Application of Data on Biological Variation in Clinical-Chemistry. *Crit Rev Cl Lab Sci.* 1989;27(5):409-37.
43. Hall JE. Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow, and Their Control. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* 12 ed: Saunders Elsevier; 2010.
44. Wallace MA. Anatomy and physiology of the kidney. *AORN J.* 1998;68(5):800, 3-16, 19-20; quiz 21-4.
45. Brunzel NA. Böbrek. In: Turhan T, Konukoğlu D, editors. *İdrar ve Vücut Sıvılarının Analiz Prensipleri: Palme Yayınevi;* 2019. p. 27-46.
46. AKOSMAN MS, FİDAN AF. Böbrek Anatomi ve Fizyolojisi. *Üriner Sistem ve İdrar Analizleri.* İstanbul: Hiperlink Eğt İlet. Yay. San. ve Tic. Ltd. Şti.; 2022.
47. Görmüş U, Söğüt İ. İdrar Analizleri. In: Görmüş U, editor. *Laboratuvar Dünyası.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019.
48. Brunzel NA. İdrar Örnek Türleri, Alınması ve Korunması. In: Turhan T, Konukoğlu D, editors. *İdrar ve Vücut Sıvılarının Analiz Prensipleri: Palme Yayınevi;* 2019. p. 18-25.
49. Lamb EJ, Price CP. Kidney Function Tests—Creatinine, Urea, and Uric Acid. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2015. p. 364-75.
50. Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 2020;72:9-14.
51. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-8.
52. Delaney MP, Price CP, Lamb EJ. Kidney Disease. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2015. p. 652-80.
53. Delanghe J, Speeckaert M. Preanalytical requirements of urinalysis. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(1):89-104.
54. Wang H, Ran J, Jiang T. Urea. In: Yang B, Sands JM, editors. *Urea Transporters. Subcellular Biochemistry: Springer;* 2014.
55. Remer T, Montenegro-Bethancourt G, Shi L. Long-term urine biobanking: storage stability of clinical chemical parameters under moderate freezing conditions without use of preservatives. *Clin Biochem.* 2014;47(18):307-11.
56. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:323-45.
57. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1791-9.

58. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021;78(1):51-7.
59. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8-14.
60. Giordano C, Karasik O, King-Morris K, Asmar A. Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Dis Markers*. 2015;2015:382918.
61. Ramos GK, Goldfarb DS. Update on Uric Acid and the Kidney. *Curr Rheumatol Rep*. 2022;24(5):132-8.
62. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med*. 2020;35(6):1291-304.
63. Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(6):999-1008.
64. Ferraz RR, Baxmann AC, Ferreira LG, Nishiura JL, Siliano PR, Gomes SA, et al. Preservation of urine samples for metabolic evaluation of stone-forming patients. *Urol Res*. 2006;34(5):329-37.
65. Yilmaz G, Yilmaz FM, Hakligor A, Yucel D. Are preservatives necessary in 24-hour urine measurements? *Clin Biochem*. 2008;41(10-11):899-901.
66. Hortin GL. Amino Acids, Peptides, and Proteins. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2015. p. 287-317.
67. Aitekenov S, Gaipov A, Bukasov R. Review: Detection and quantification of proteins in human urine. *Talanta*. 2021;223(Pt 1):121718.
68. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician*. 2005;71(6):1153-62.
69. Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(8):837-46.
70. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(11):1957-65.
71. Parekh RS, Kao WH, Meoni LA, Ipp E, Kimmel PL, La Page J, et al. Reliability of urinary albumin, total protein, and creatinine assays after prolonged storage: the Family Investigation of Nephropathy and Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1156-62.
72. Pieri M, Pignatola S, Dinallo V, Crisanti A, Casalino P, Bernardini S, et al. Free light chains nephelometric assay: human urine stability in different storage conditions. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(9):e273-4.

73. Panteghini M, Bais R. Serum Enzymes. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2015. p. 318-428.
74. Solomon AR, Jr. The value of the amylase/creatinine clearance ratio in the diagnosis of acute pancreatitis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1978;9(4):367-80.
75. Hall CL, Hardwicke J. Low molecular weight proteinuria. *Annu Rev Med.* 1979;30:199-211.
76. Shkembi B, Huppertz T. Calcium Absorption from Food Products: Food Matrix Effects. *Nutrients.* 2021;14(1).
77. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(7):1257-72.
78. Risteli J, Winter WE, Kleerekoper M, Risteli L. Disorders of Bone and Mineral Metabolism. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2015. p. 741-67.
79. Hsu SC, Levine MA. Perinatal calcium metabolism: physiology and pathophysiology. *Semin Neonatol.* 2004;9(1):23-36.
80. Scott MG, LeGrys VA, Schindler EI. Electrolytes and Blood Gases. In: Burtis CA, Bruns DE, editors. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2015. p. 412-28.
81. Ji C, Sykes L, Paul C, Dary O, Legetic B, Campbell NR, et al. Systematic review of studies comparing 24-hour and spot urine collections for estimating population salt intake. *Rev Panam Salud Publica.* 2012;32(4):307-15.
82. Conkle J, van der Haar F. The Use and Interpretation of Sodium Concentrations in Casual (Spot) Urine Collections for Population Surveillance and Partitioning of Dietary Iodine Intake Sources. *Nutrients.* 2016;9(1).
83. Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. *N Engl J Med.* 2015;372(1):55-65.
84. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, et al. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. *Eur Heart J.* 2020;41(35):3363-73.
85. Adrogué HJ, Madias NE. The impact of sodium and potassium on hypertension risk. *Semin Nephrol.* 2014;34(3):257-72.
86. Uechi K, Sugimoto M, Kobayashi S, Sasaki S. Urine 24-Hour Sodium Excretion Decreased between 1953 and 2014 in Japan, but Estimated Intake Still Exceeds the WHO Recommendation. *J Nutr.* 2017;147(3):390-7.

87. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993;20(1):7-14.
88. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):97-103.
89. Stone MS, Martyn L, Weaver CM. Potassium Intake, Bioavailability, Hypertension, and Glucose Control. *Nutrients*. 2016;8(7).
90. Wieers M, Mulder J, Rotmans JI, Hoorn EJ. Potassium and the kidney: a reciprocal relationship with clinical relevance. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(10):2245-54.
91. Weaver CM. Potassium and health. *Adv Nutr*. 2013;4(3):368S-77S.
92. Aarsand AK, Roraas T, Fernandez-Calle P, Ricos C, Diaz-Garzon J, Jonker N, et al. The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluating Studies on Biological Variation. *Clin Chem*. 2018;64(3):501-14.
93. Roraas T, Petersen PH, Sandberg S. 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*. 2012;58(9):1306-13.
94. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*, 8th Edition 1991.
95. Cochran WG. The distribution of the largest of a set of estimated variances as a fraction of their total. *Annals of Human Genetic*. 1941;11(1):47-52.
96. Shapiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika*. 1965;52:591-611.
97. Dixon WJ. Processing Data for Outliers. *Biometrics*. 1953;9:74-89.
98. Burdick RK, Graybill FA. Confidence intervals on variance components 1992.
99. Fokkema MR, Herrmann Z, Muskiet FA, Moecks J. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited. *Clin Chem*. 2006;52(8):1602-3.
100. Desirable Biological Variation Database Specifications [Available from: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>].
101. EFLM Biological Variation Database [Available from: <https://biologicalvariation.eu/>].
102. Yilmaz Calik G, Senes M. Biological variation estimates for spot urine analytes and analyte/creatinine ratios in 33 healthy subjects. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(8):1481-9.
103. Gowans EM, Fraser CG. Biological variation in analyte concentrations in urine of apparently healthy men and women. *Clin Chem*. 1987;33(6):847-50.

104. Cummings ST, Fraser CG. Total amylase and pancreatic isoamylase in serum and urine: considerations from data on biological variation. *Ann Clin Biochem.* 1989;26 (Pt 4):335-40.
105. Rathod A, Bonny O, Guessous I, Suter PM, Conen D, Erne P, et al. Association of Urinary Calcium Excretion with Serum Calcium and Vitamin D Levels. *Clin J Am Soc Nephro.* 2015;10(3):452-62.
106. Choi ST, Song JS, Kim SJ, Kim CH, Moon SJ. The Utility of the Random Urine Uric Acid-to-Creatinine Ratio for Patients with Gout Who Need Uricosuric Agents: Retrospective Cross-Sectional Study. *J Korean Med Sci.* 2020;35(13):e95.
107. Gokce C, Gokce O, Baydinc C, Ilhan N, Alasehirli E, Ozkucuk F, et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1587-8.
108. Gowans EM, Fraser CG. Do biological-variation data shed light on the demise of some historical indices used to assess calcium homeostasis? *Clin Chem.* 1987;33(7):1267-8.
109. Nakamoto I, Uji S, Okata R, Endo H, Tohyama S, Nitta R, et al. Diurnal rhythms of urine volume and electrolyte excretion in healthy young men under differing intensities of daytime light exposure. *Sci Rep.* 2021;11(1):13097.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Dilara Elif BİLDİRİCİ

Doğum yeri ve tarihi: Van, 01.11.1996

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu: Van YYÜ Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, 6015

E-mail: dilarabildirici@yyu.edu.tr

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı 2021-

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya 2020-2021

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 2013-2019

III- Ünvanları

Tıpta Uzmanlık Öğrencisi

IV- Mesleki Deneyimi

Eylül 2019-Ocak 2020 Van Gevaş Devlet Hastanesi- Pratisyen hekim

Ocak 2020-Ocak 2021 İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya- Tıbbi Biyokimya asistanı

Şubat 2021'den itibaren Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı- Tıbbi Biyokimya asistanı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Biyokimya Derneği

EKLER

Ek 1: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Ek 2: Çalışmaya Başlamadan Önce Yapılan Anket Değerlendirme Formu

Ek 3: Numune Toplama Öncesi Yapılan Anket Değerlendirme Formu



Çalışmaya Başlamadan Önce Yapılan Anket Değerlendirme Formu

Adı soyadı:

Doğum tarihi: .../.../...

Cinsiyeti:

Kilosu:

Boy:

Kendinizi sağlıklı hissediyor musunuz? EVET ☐ HAYIR ☐

Yatmadan kaç saat önce yemek yersiniz?

Özel bir diyet (zayıflamak, kilo almak ya da herhangi bir hastalıktan dolayı) uyguluyor musunuz? EVET ☐ HAYIR ☐

Alkol kullanır mısınız? EVET ☐ HAYIR ☐

Sigara kullanır mısınız? EVET ☐ HAYIR ☐

Düzenli fiziksel aktivite ya da egzersiz yapar mısınız? EVET ☐ HAYIR ☐

Evet ise ne sıklıkta?

En son ne zaman hastalık geçirdiniz?

En son ne zaman bir hastalık gerekçesi ile hastaneye gittiniz?

Herhangi bir alerjik durumunuz var mı? EVET ☐ HAYIR ☐

Herhangi bir kronik hastalığınız var mı? EVET ☐ HAYIR ☐

Reçeteli/reçetesiz, düzenli/düzensiz ilaç kullanıyor musunuz? EVET ☐ HAYIR ☐

Vitamin ya da bitkisel ilaç desteği alıyor musunuz? EVET ☐ HAYIR ☐

İşiniz gereği herhangi bir zararlı kimyasala maruz kalıyor musunuz? EVET ☐ HAYIR ☐

Kadınlar için:

Menstrual döngü zamanınız nedir? (kaç günde bir ve kaç gün süreyle)

Doğum kontrol ilacı kullanıyor musunuz? EVET ☐ HAYIR ☐

Numune Toplama Öncesi Yapılan Anket Değerlendirme Formu

Adı soyadı:

1. Son 48 saat içinde alkol tükettiniz mi?

EVET ☐ HAYIR ☐

Evet ise ne zaman, kaç kadeh ve ne tükettiniz?

2. Sigara içtiniz mi?

EVET ☐ HAYIR ☐

Evet ise son sigarayı ne zaman içtiniz?

3. En son numune verdikten sonra özel bir diyet uyguladınız mı veya özel bir yemek yediniz mi?

EVET ☐ HAYIR ☐

Evet ise ne yediğinizi yazınız.

4. En son numuneyi verdikten sonra hastalandınız mı?

EVET ☐ HAYIR ☐

Evet ise hastalığınızı tanımlayın ve ne zaman hasta olduğunuzu yazınız.

5. En son numuneyi verdikten sonra herhangi bir ilaç kullandınız mı ya da vitamin takviyesi aldınız mı?

EVET ☐ HAYIR ☐

Evet ise kullandığınız ilacın ismini ve ne sıklıkla kullandığınızı yazınız.

6. En son numuneyi verdikten sonraki hafta içinde rutin yaptığınızdan fazla herhangi bir fiziksel aktivite yaptınız mı? Evet ise yaptığınız fiziksel aktiviteyi tanımlayınız.

EVET ☐ HAYIR ☐

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Fakülteniz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda 2021-2024 yılları arasında araştırma görevlisi doktor olarak çalıştım. Aralık 2023 tarihinde tezimi savundum. Tezimin yayınlandığı dönemde resmîyette iki soy ismim bulunmaktaydı. 03.06.2024 tarihinde mahkeme kararı ile resmi olarak boşandım. Tez kapaklarında ve özgeçmişte yer alan ikinci soyismin, özgeçmişte yer alan evli ibaresinin veteşekkür bölümünde yer alan aynı soy ismin kaldırılmasını istiyorum. Yukarıda belirttiğim hususlar hariç tezimde herhangi bir değişiklik yapılmamış, yayınlanmış haliyle bırakılmıştır. Değiştirmiş olduğum haliyle tezime ekte yer almaktadır.

Gereğini arz ederim. 29.07.2025

Dilara Elif BİLDİRİCİ

DR217225

Pazarcık Devlet Hastanesi

Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı Doktor Odası

Pazarcık/KAHRAMANMARAŞ

0554 154 75 51

dilarabildirici@gmail.com

EKLER:

1. Tez (110 Sayfa)