



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA

GLOMERÜLER FİLTRASYON PARAMETRELERİNİN
BİYOLOJİK VARYASYONU: KREATİNİN, SİSTATİN C
VE BETA TRACE PROTEİN

Anıl BAYSOY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/ 2018



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EğİTİM VE ARAđTIRMA
HASTANESİ

T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TEPECİK EğİTİM ve ARAđTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA

**GLOMERÜLER FİLTASYON PARAMETRELERİNİN
BİYOLOJİK VARYASYONU: KREATİNİN, SİSTATİN C
VE BETA TRACE PROTEİN**

Anıl BAYSOY

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. İnanç KARAKOYUN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/ 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, ilgi, anlayış ve duyarlılıkla yaklaşan değerli hocalarım **Prof. Dr. Can Duman**, **Doç. Dr. Banu İşbilen Başok** ve **Doç. Dr. Ayfer Çolak**'a,

Tüm asistanlık sürem ve tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım ve başasistanımız **Uzm. Dr. İnanç Karakoyun**'a,

Tezimin yazım aşamasında en zorlandığım istatistiksel analiz kısmında zevkle ve keyifle çalıştığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen başasistanımız **Uzm. Dr. Fatma Demet Arslan**'a,

Tezin planlanma aşamasındaki yardımlarından dolayı **Uzm. Dr. İsmail YILMAZ**'a

İhtisas sürem boyunca geçirdiğim her günün keyifli olmasına katkı sağlayan, beraber çok şey öğrendiğimiz **asistan arkadaşlarıma**, bilgi ve deneyimlerinden her gün yararlandığım **uzmanlarımıza** ve ihtiyaç duyduğum her an yardımlarını esirgemeyen **laboratuvar çalışanlarımıza**,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük katkı sağlayan, haftalar boyunca sabırla bana kan veren **tüm gönüllülerime**,

Tıpta uzmanlık sınavı (TUS) ile başlayan bu uzmanlık maceramda her gün beni destekleyen ve bıkmadan her konuda yardımcı olan sevgili arkadaşım **Dr. Fırat İLERİ**'ye

Ve ben olmamı sağlayan, hayatımın her anında destekçim olan, sevgi, güven ve destekleriyle bugünlere gelmemde en çok emeği geçen annem **Ganime BAYSOY**'a, babam **M. Nejat BAYSOY**'a, her daim yanımda olan ablam **Melike BAYSOY KİRİŞ**'e, ve sevgilerini her zaman hissettiğim, çok sevdiğim yeğenlerim **Ege** ve **Bora**'ya,

Sonsuz teŖekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Toplam test süreci.....	4
2.1.1. Pre Preanalitik evre.....	4
2.2.2. Preanalitik evre	4
2.2.3. Analitik evre.....	4
2.2.4. Post analitik evre.....	4
2.2.5. Post postanalitik evre.....	4
2.2. Toplam test sürecini etkileyen faktörler ve varyasyon kaynakları.....	5
2.2.1. Preanalitik varyasyon.....	5
2.2.2. Analitik varyasyon.....	6
2.2.3. Biyolojik varyasyon.....	7
2.2.3.1. Yaşam boyu biyolojik varyasyon.....	8
2.2.3.2. Döngüsel varyasyon.....	9
2.2.3.2.1. Günlük döngüsel varyasyon.....	9
2.2.3.2.2. Aylık döngüsel varyasyon.....	10
2.2.3.2.3. Mevsimsel varyasyon.....	10
2.2.3.3. Rastgele varyasyon.....	11
2.3. Birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyon kaynakları.....	12

2.4. Total gözlenen varyasyonun hesaplanması.....	13
2.5. Biyolojik varyasyonun klinik laboratuvarlarda kullanımı.....	14
2.5.1. Preanalitik evrede biyolojik varyasyon verilerinin kullanımı.....	14
2.5.2. Analitik evrede biyolojik varyasyon verilerinin kullanımı.....	15
2.5.2.1. Analitik varyasyon (CV_A) için biyolojik varyasyona bağlı kalite spesifikasyonu.....	15
2.5.2.2. Bias için biyolojik varyasyona (BV) bağlı kalite spesifikasyonu.....	17
2.5.2.3. Toplam kabul edilebilir hata (TEA) için kalite spesifikasyonu.....	18
2.5.3. Postanalitik evrede biyolojik varyasyon verilerinin kullanımı.....	19
2.5.3.1. Bireysellik indeksi.....	19
2.5.3.2. Referans Değişim Değeri (RCV).....	20
2.6. Akut Böbrek Hasarı (ABH).....	22
2.6.1. Akut böbrek hasarının tanımlaması ve sınıflandırılması.....	23
2.6.1.1. RIFLE kriterleri.....	23
2.6.1.2. AKIN kriterleri.....	23
2.6.1.3. KDIGO kriterleri.....	25
2.6.2. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve glomerüler filtrasyon hızı.....	25
2.6.2.1. Glomerüler filtrasyon.....	25
2.6.2.2. Glomerüler filtrasyon hızı.....	26
2.6.2.3. Kreatinin ve kreatinin klirensi.....	27
2.6.2.4. GFR hesabında kullanılan alternatif formüller.....	28
2.6.2.5. Düşük molekül ağırlıklı proteinler.....	31

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Gönüllü seçimi.....	33
3.1.1. Dahil edilme kriterleri.....	33
3.1.2. Dışlama kriterleri.....	33
3.2. Çalışma süresi, numune toplama intervali ve toplam numune sayısı.....	34
3.3. Örnek toplanması.....	34
3.4. Örneklerin hazırlanması ve saklanması.....	35
3.5. Örneklerin analizi.....	35
3.6. Testler ve ölçüm prosedürleri.....	36
3.6.1. Kreatinin test prensibi.....	36
3.6.2. Sistatin C test prensibi	36
3.6.3. Beta trace protein (BTP) test prensibi	36
3.6.4. Glukoz test prensibi.....	36
3.6.5. Total kolesterol test prensibi.....	37
3.6.6. Trigliserid test prensibi.....	37
3.6.7. Yüksek hassasiyetli C reaktif protein test prensibi.....	37
3.6.8. Gama Glutamil Transferaz test prensibi.....	38
3.6.9. Alanin Aminotransferaz test prensibi.....	38
3.6.10. Aspartat Aminotransferaz test prensibi.....	38
3.6.11. Kreatin Kinaz test prensibi.....	38
3.7. İstatistiksel analiz ve kullanılan hesaplamalar.....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇLAR.....	53

7. KAYNAKLAR.....	54
8. ÖZGEÇMİŞ.....	65
9. EKLER.....	66



KISALTMALAR

ABH	: Akut böbrek hasarı
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
ADP	: Adenosin difosfat
ADQI	: The Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	: Akut Kidney Injury Network
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
ATP	: Adenosin trifosfat
B_A	: Analitik bias
BTP	: Beta trace protein
BUN	: Kan üre azotu
BV	: Biyolojik varyasyon
C_{Cr}	: Kreatinin klirensi
CD	: Critical value
CKD-EPI	: The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CLIA	: Clinical Laboratory Improvement Amendments
CV	: Varyasyon katsayısı
CV_A	: Analitik varyasyon katsayısı
CV_B	: Biyolojik değişkenlik
CV_i	: Birey içi biyolojik varyasyon
CV_G	: Bireyler arası biyolojik varyasyon
CV_T	: Toplam varyasyon katsayısı
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz miyokart bandı

DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
eGFR	: estimated glomerular filtration rate
EFLM	: European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transferaz
hGH	: Human growth hormone
hsCRP	: Yüksek hassasiyetli C reaktif protein
II	: Index of Individuality
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LH	: Luteinleştirici hormon
MDRD	: The Modification of Diet in Renal Disease
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
RCV	: Referans değişim değeri
RIFLE	: Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Renal Disease
RILIBAK	: German Guidelines for Quality
RRT	: Renal replasman tedavisi
SKr	: Serum kreatinin
SD	: Standart sapma

- SD²** : Varyans
- SHBG** : Seks hormonu bağlayan globülin
- TE_A** : Toplam kabul edilebilir hata
- TSH** : Tiroid stimüle edici hormon
- TTS** : Toplam test süreci



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Üreme çağındaki kadınlarda serum hormon düzeyleri.....	10
Tablo 2. Bir bireyin test sonuçları, 1996-1999.....	11
Tablo 3. Kadın ve erkek için mikroalbüminin birleştirilmiş biyolojik varyasyonu...15	
Tablo 4. Bazı analitlerin bireysellik indeksi.....	19
Tablo 5. Olasılıklar ve Z skoru.....	21
Tablo 6. ABH – RIFLE kriterleri.....	23
Tablo 7. AKIN evreleme kriterleri.....	24
Tablo 8. Cochran kritik değerler tablosu.....	39
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin yaş aralıkları.....	41
Tablo 10. 22 gönüllüye ait laboratuvar verileri.....	42
Tablo 11. Tüm analitler için hesaplanan CV_A , CV_I ve CV_G değerleri.....	44
Tablo 12. Tüm analitler için RCV % değeri.....	44
Tablo 13. Tüm analitler için Bireysellik İndeksi (II) değeri.....	45
Tablo 14. Serum kreatinin, sistatin c ve beta trace proteinin hesaplanan CV_I ve CV_G değerleri ile veri tabanından elde edilen ortalama değerler.....	47
Tablo 15. Sistatin C için veri tabanında bulunan 4 yayından elde edilen CV_A , CV_I ve CV_G değerleri.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Toplam test süreci.....	4
Şekil 2. Test sonucunu etkileyen varyasyon kaynakları.....	5
Şekil 3. Preanalitik hata kaynakları.....	5
Şekil 4. Bias: Ölçüm sonuçları ile doğru değer arasındaki fark.....	7
Şekil 5. Analite özgü yaşa bağlı değişim paternleri.....	8
Şekil 6. Kortizol ve büyüme hormonu konsantrasyonunun uyku/uyanıklık durumuna göre değişimi.....	9
Şekil 7. Toplam test sürecinde oluşabilecek total gözlenen varyasyon bileşenleri...13	
Şekil 8. Presizyon için kalite spesifikasyonu.....	16
Şekil 9. Bias için kalite spesifikasyonu.....	17
Şekil 10. Yayın sayısı 2-9 arasında belgelenen her bir analit için maksimum (CV_i max) ve minimum (CV_i min) CV_i arasındaki oran.....	46

ÖZET

Klinik laboratuvarlarda üretilen sonuçların doğruluğu, hastalıkların tespiti, sınıflandırılması, tedavisi ve takibi için önem arz etmektedir. Klinisyenler tıbbi kararlarının yaklaşık %70'ini laboratuvar verilerine dayandırmaktadır. Mevcut test sonuçlarının klinisyenlerce nesnel olarak değerlendirilebilmesi, analitik performans hedeflerinin ortaya konulabilmesi, bireysellik indeksleri göz önünde bulundurularak topluma dayalı referans aralıklarının bir test için kullanılıp kullanılmayacağına belirlenebilmesi ancak "biyolojik varyasyon" verileriyle mümkündür.

Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarını değerlendiren parametrelerin en önemlilerinden birisi olan Glomerüler Filtrasyon Hızı hesabında kullanılan kreatinin, sistatin C ve Beta trace proteinin (BTP) biyolojik varyasyonlarını hesaplamayı amaçladık.

Çalışmaya 25 – 57 yaş aralığında 14'ü erkek 8'i kadın toplam 22 gönüllü dahil edildi. 10 hafta boyunca, haftanın aynı gün ve saatinde, aynı flebotomist tarafından venöz kan örnekleri alındı. Kreatinin, sistatin C ve BTP'nin birey içi (CV_i) ve bireyler arası (CV_G) biyolojik varyasyonları ile bu verilerden türetilen referans değişim değerleri (RCV) ve bireysellik indeksleri hesaplandı.

Çalışmamız sonucunda kreatinin için CV_A , CV_i ve CV_G değerleri sırasıyla 5,56/3,31/14,50; sistatin C için 3,48/3,15/12,24 ve BTP için 5,37/9,91/14,36 bulunmuştur. kreatinin, sistatin C ve BTP için RCV değerleri ise sırasıyla 17,94/13,01/31,24 olarak hesaplanırken bireysellik indeksleri de sırasıyla 0,23/0,26/0,69 olarak bulunmuştur.

Çalışmamız BTP için literatürde yapılan ilk çalışma olma niteliğindedir. Elde edilen veriler incelendiğinde, kreatinin ve sistatin C'nin yüksek bireysellik gösterdiği ve hastaların takibinde topluma dayalı referans aralıklarının yerine RCV kullanılmasının daha yararlı olacağını düşünmekteyiz. BTP için ise CV_i ve CV_G

değerlerinin birbirine yakın bulunması molekülün önemli ölçüde doğal varyasyona uğramadığı ve belirgin bireysel özellik taşımadığı şeklinde yorumlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Beta trace protein, Biyolojik varyasyon, Kreatinin, Sistatin C



ABSTRACT

Accuracy of the results generated in clinic laboratories are important for the diagnosis, classification and monitoring of the diseases. Clinicians base approximately 70% of their medical decisions on laboratory data. Objective evaluation of available test results by clinicians, establishment of analytical performance goals, deciding whether population based reference ranges can be used for a test considering the individuality indices may only be possible with the application of “biological variation” data.

In our study, we aimed to calculate biological variations of creatinine, cystatin C and Beta trace protein (BTP) which are used for the estimation of Glomerular Filtration Rate, one of the most important parameters reflecting kidney functions.

Twenty two participants aged between 25 and 57 were included in the study, 14 were male and 8 were female. Venous blood samples were obtained by the same phlebotomist for the duration of 10 weeks, on the same day of the week and the same hour of the day. Intra (CV_I) and inter-individual (CV_G) biological variation for creatinine, cystatin C and BTP were calculated, reference change values (RCV) and individuality indices were derived from these data.

CV_A , CV_I and CV_G values we obtained were as follows, respectively: 5.56/3.31/14.50 for creatinine; 3.48/3.15/12.24 for cystatin C, 5.37/9.91/14.36 for BTP. RCV values for creatinine, cystatin C and BTP were calculated as 17.94/13.01/31.24 respectively, while individuality indices were found to be 0.23/0.26/0.69 respectively.

This study provides the first comprehensive assessment of BTP. Examining the data we obtained, due to the high individuality of creatinine and cystatin C, we suggest application of the RCV instead of population based reference ranges for the follow-up

of patients. As for BTP, close CV_I and CV_G values can be interpreted as the molecule not having substantial natural variation or significant individual characteristics.

Keywords: Beta trace protein, Biological variation, Creatinine, Cystatin C



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Klinik laboratuvarlarda test sonuçları tarama, tanı, araştırma ve hastaların monitörize edilmesi gibi amaçlar için kullanılmaktadır (1). Test sonuçlarının doğru olarak yorumlanabilmesinde önemli faktörlerden birisi de biyolojik varyasyondur. Biyolojik varyasyon, analizlerde meydana gelebilecek total varyasyonunun bir bileşenidir ve bireyin homeostatik ayar noktasında izlenen rastgele dalgalanmalar olarak tanımlanmaktadır. Mevcut test sonuçlarının nesnel olarak değerlendirilebilmesi, analitik performans hedeflerinin ortaya konulabilmesi, bireysellik indeksleri (II) göz önünde bulundurularak topluma dayalı referans aralıklarının bir test için kullanılıp kullanılmayacağını belirlebilmesi ancak biyolojik varyasyon verileriyle mümkündür.

Test sonuçlarının nesnel olarak değerlendirilebilmesi için gerekli olan Referans değişim değeri (RCV), bireyin biyogöstergesinde gerçek bir değişiklik olup olmadığının söylenebildiği noktadır. Seri örneklerin analiziyle saptanan değişikliklerin anlamlı olup olmadığını belirten RCV, yalnızca biyolojik ve analitik varyasyon göz önünde bulundurularak hesaplanabilir.

Hasta ve sağlıklı bireylerde böbrek fonksiyonlarını en doğru olarak glomerüler filtrasyon hızının (GFR) yansıttığı düşünülmektedir (2). Klinik uygulamalarda genellikle serum kreatinin (SKr) düzeyleri esas alınarak GFR değeri hesaplanmaktadır. Böbrek hastalıklarının teşhis, evrelendirme ve izleminde bu değerler kullanılmaktadır. Ancak SKr konsantrasyonu, kreatinin filtrasyonu dışındaki faktörlerden de etkilendiğinden hesaplamanın doğruluğunda bazı sınırlılıklar bulunmaktadır (3,4). Bu sınırlılıkların önüne geçmek için yaş, cinsiyet ve vücut büyüklüğünü göz önünde bulunduran çok sayıda formül geliştirilmiştir (5).

GFR hesaplanmasında kreatinin kullanımındaki sınırlılıklardan dolayı yeni parametre arayışlarına geçilmiştir. Bu arayışlar neticesinde yeni bir parametre olarak sistatin C önerilmiştir. Sistatin C düşük molekül ağırlıklıdır, sabit oluşum hızına sahiptir, glomerüllerden serbestçe filtre edilmektedir ve sekrete edilmeyip

böbreklerden hızla metabolize olmaktadır. Serum konsantrasyonları inflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluklardan etkilenmemektedir. Tüm bunlara ek olarak sistatin C'nin mortaliteyi kreatinine göre daha iyi öngördüğü gösterilmiştir (6).

GFR hesaplanmasında kullanılan en güncel parametre olan Beta trace protein (BTP), prostaglandin D2 sentaz olarak da bilinen ve 25.2 kilodalton (kD) ağırlığında bir proteindir. Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda BTP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (7). Karaciğer hastalığı olmayan bireylerde, BTP'nin GFR'deki en küçük değişiklikleri bile saptayabilen, kreatinine göre daha duyarlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir (8). Böbrek nakil alıcılarında BTP'nin GFR hesaplanmasında sistatin C ve kreatinine alternatif bir belirteç olduğu gösterilmiştir (9).

GFR hesaplamasında kullanılan bu parametrelerin biyolojik varyasyonlarıyla ilgili literatürde farklı veriler mevcuttur. İlgili çalışmaların Uluslararası Biyolojik Varyasyon Çalışma Kurulu tarafından yayınlanan kılavuzdaki gereksinimleri karşılamaması ve güncel olmaması sebebi ile sonuçları güvenilir değildir (10,11). Ayrıca literatürde kreatinin, sistatin C ve BTP'nin biyolojik varyasyonlarının birlikte değerlendirildiği bir çalışma da bulunmamaktadır.

Konuyla ilgili literatürdeki eksikliklerden yola çıkarak çalışmamızda GFR hesaplamasında kullanılan kreatinin, sistatin C ve BTP'nin biyolojik varyasyonlarının ve RCV değerlerinin hesaplanması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Tıbbi Biyokimya, insan vücudunda gerçekleşen kimyasal olayları ve bunların hastalıkların patogenezindeki yerini araştıran, insana ait biyolojik örneklerin çeşitli laboratuvar yöntemleri ile incelenerek sağlık ve hastalık durumunun değerlendirilmesini sağlayan bir laboratuvar bilimidir.

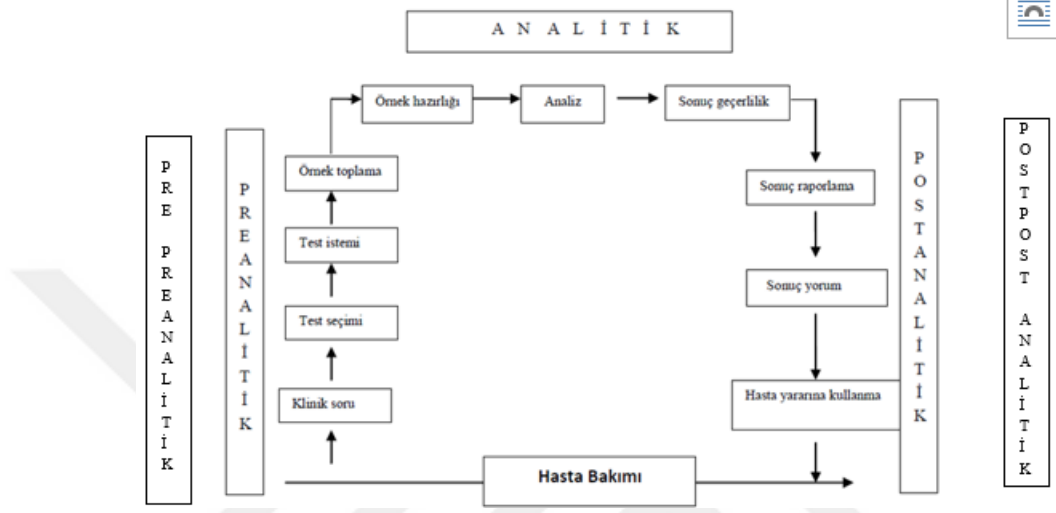
Hastaneye başvuran hastaların klinik durumunu değerlendirirken, anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, öngörülen tanıyı desteklemek, ayırıcı tanıyı yapmak ve uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmek için neredeyse hastaların tamamından laboratuvar testleri istenmektedir. Buna ek olarak klinisyenlerin tıbbi kararlarının yaklaşık %70'i laboratuvar verilerine dayanmaktadır (12). Tüm bu sebeplerden dolayı sağlık hizmetlerinin yürütülmesinde laboratuvar tıbbı büyük bir öneme sahiptir ve hastalığın tespiti, sınıflandırılması, tedavisi ve takibi sırasında doğru laboratuvar sonuçları önem arz etmektedir.

Klinisyenin test istemi yapmaya karar vermesinden laboratuvar sonucunun onaylanıp klinik kararın verilmesine kadar geçen süreç laboratuvarın sorumluluğundadır. Son yıllarda bu süreç 5 ayrı sınıfta incelenmektedir. Klinik tarafından test isteminin yapılması *pre preanalitik evre*, numunenin laboratuvara ulaşması ve analize hazır hale getirilmesine kadar geçen süreç *preanalitik evre*, analiz aşaması *analitik evre*, laboratuvar sonucunun kontrol edilip onaylanması süreci *postanalitik evre* ve klinisyen tarafından sonucun değerlendirilip klinik kararın verilmesi süreci *post postanalitik evre* olarak adlandırılmaktadır (13,14).

Tıbbi laboratuvarlarda hatalar bu süreçlerinin herhangi birisinde oluşabilmektedir. Laboratuvar tıbbındaki gelişmelerde ana hedef analitik süreç üzerine olsa da, laboratuvar dışı birimlerin katılımını da gerektirdiği ve standardizasyonu zor olduğu için tüm hataların yaklaşık %62'sinin preanalitik evrede gerçekleştiği bildirilmektedir (15, 16).

2.1. Toplam Test Süreci (TTS)

Toplam test sürecini etkileyen faktörler ve değişkenler TTS'nin 3 alt gruba bölünmesiyle incelenmektedir (Şekil 1):



Şekil 1. Toplam test süreci

2.1.1 Pre preanalitik evre; klinisyen tarafından uygun test isteminin yapıldığı evredir.

2.1.2 Preanalitik evre; numunenin alınması, laboratuvara transferi ve cihaza verilene kadar geçen süreci kapsar. Hastalara ait demografik özellikler, kan alınma sırasında vücut postürü, numunenin alınma şekli, numune tüpü ve içerdiği antikoagülan, numunenin laboratuvara ulaşması süreci ve laboratuvar içinde santrifüj, saklama koşulu gibi değişkenler preanalitik fazı oluşturmaktadır (17).

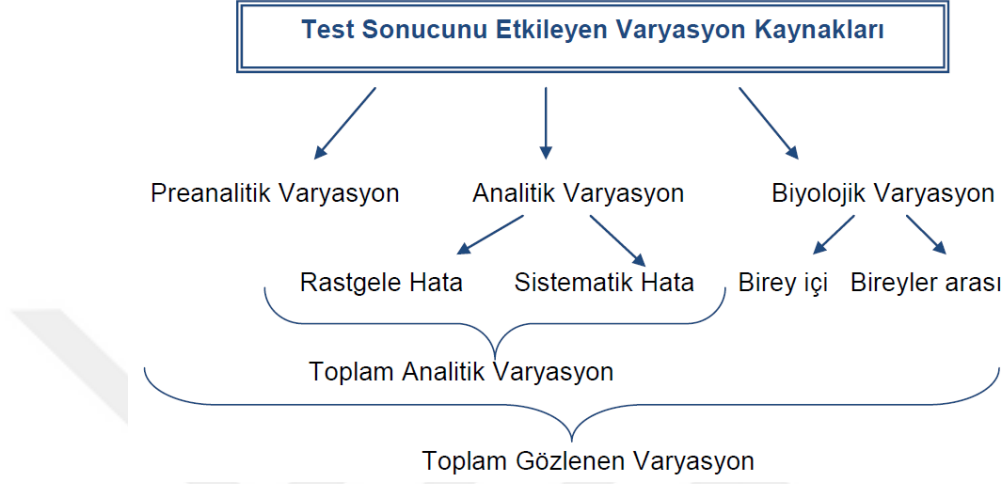
2.1.3 Analitik evre; testin veya ölçümün yapıldığı süreci kapsar.

2.1.4 Postanalitik evre; test sonucunun raporlandığı,

2.1.5 Post Postanalitik evre; istem yapan klinisyenin klinik karar için test sonucunu kullandığı süreçtir (18).

2.2. Toplam Test Sürecini Etkileyen Faktörler ve Varyasyon Kaynakları

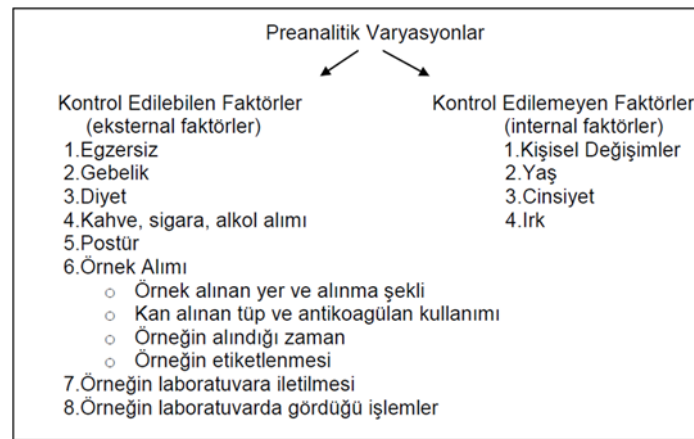
Toplam test sürecini etkileyen varyasyon kaynakları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Test sonucunu etkileyen varyasyon kaynakları

2.2.1 Preanalitik Varyasyon

Preanalitik varyasyon için hataya neden olabilecek faktörler aşağıda şekilde gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Preanalitik hata kaynakları (19).

Preanalitik varyasyona sebep olabilecek tüm süreçler iyi takip edilmeli ve çalışan personele kapsamlı eğitimler verilmelidir (20). Laboratuvarlarda kullanılan referans aralıkları preanalitik değişkenlerin çok az olduğu varsayılarak hesaplandığı için çok sayıda preanalitik değişkenin olduğu durumlarda bu referans aralıklarının kullanımının uygun olmayacağı unutulmamalıdır (21).

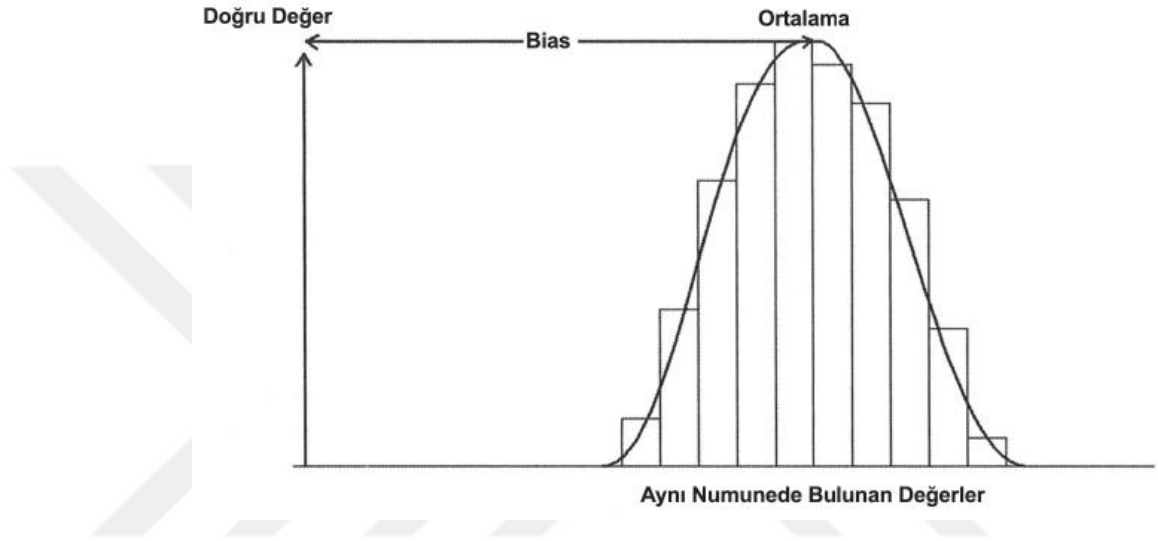
2.2.2 Analitik Varyasyon

Analitik varyasyon; laboratuvar işlemlerine ve ölçüme (assay performansı) bağlıdır. Doğru ölçüm yapılabilmesi için tüm analitik özellikler kontrol edilmeli ve dikkatli yürütülen bir değerlendirme, uygulama, bakım ve kontrol süreciyle analitik yöntem seçilmelidir. Laboratuvarlarda kullanılan dolaplar, soğutucular gibi malzemeler, santrifüj sıcaklıkları ve hatta kullanılan suyun kalitesi analitik varyasyona neden olabilmektedir. Bu süreçte en önemli analitik karakterler, analitik belirsizlik (impresizyon) ve analitik hata (bias)'dır (22).

Analitik belirsizlik(I), rastgele hatayı gösterir ve öngörülen koşullar altında elde edilen bağımsız ölçüm sonuçları arasındaki uyuşmanın yakınlığı olarak ifade edilir. Rastgele hatalar; oda ve cihaz ısısındaki değişiklikler, basınç ve nem değişiklikleri gibi düzeltilmeyen ve kontrol edilemeyen non-spesifik bir çok değişkene bağlı hatalardır. Eğer bir metodun impresizyonu iyi ise rastgele varyasyonu düşük olacaktır. Bu metodun kullanılmasıyla elde edilecek sonuçlar zamanla fazla değişim göstermeyecektir. Aksine eğer bir metodun impresizyonu iyi değilse, analitik kaynaklı büyük rastgele etkenler pek çok önemli klinik değişimin anlaşılmasını zorlaştırabilir (23).

Bias, sistematik hatayı gösterir ve ölçülen büyüklüğün doğru değeri ile beklenen ölçüm sonuçları arasındaki fark şeklinde tanımlamaktadır (Şekil 4) (22). Pratikte ise bias elde ettiğimiz sonuçlar ile tahmin edilen doğru değer arasındaki farktır. Sistematik hata sebepleri cihazdan ve kullanılan metodolojiden kaynaklanabilir. Doğru çalışma teknikleriyle kalibrasyon yanlışlığı, azalan voltaj veya kirlenme sonucunda oluşan direnç artışından kaynaklanan hatalar gibi cihaz kaynaklı hatalar en aza indirilebilir. Ancak yöntem kaynaklı hatayı belirlemek zordur. Bu nedenle bu tip hatalar tamamen ortadan kaldırılamazlar (24). Klinik değerlendirmede sıklıkla hastanın test sonucu önceki değerlerle karşılaştırıldığı için

bias önemli bir sorun olmaktadır. Eğer laboratuvarların önceden hesaplanmış bir sabit bias değeri varsa hastaların takibinde klinik olarak bir sorun oluşmayacaktır. Ancak biasın her zaman sabit olmadığı da unutulmamalıdır. Analiz sonuçlarını rapor etmeden önce bilinen biasları ortadan kaldırmak laboratuvarın hedefleri arasında olmalıdır.



Şekil 4. Bias: Ölçüm Sonuçları İle Doğru Değer Arasındaki Fark (25).

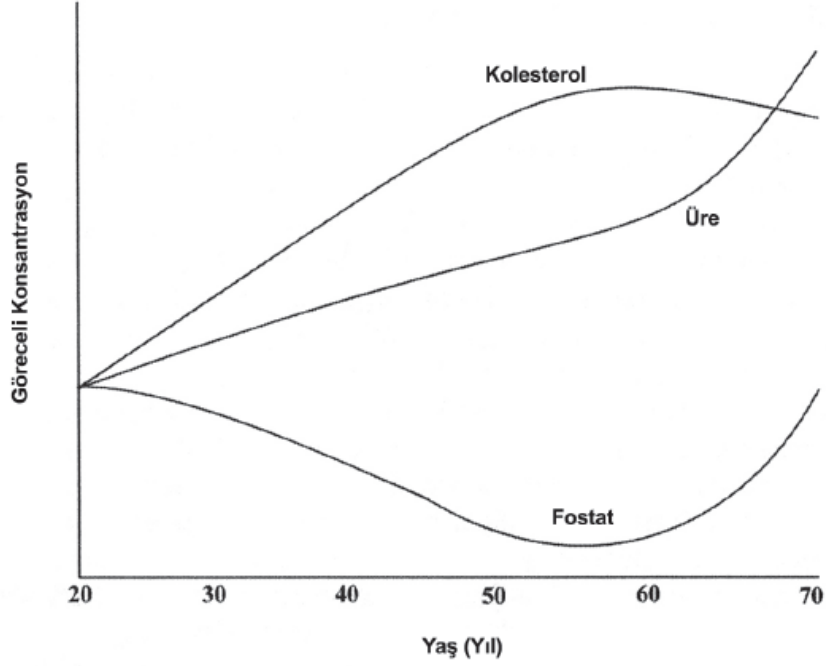
2.2.3 Biyolojik Varyasyon

Biyolojik varyasyon, bir bireyde her bir analitin homeostatik denge noktasında izlenen rastgele dalgalanmaları olarak tanımlanır ki bu birey için biyolojik varyasyon (CV_i) olarak da adlandırılmaktadır (26). Ancak aynı test çok sayıda bireye uygulanırsa homeostatik karar noktasının bireyler arasındaki farkına ise bireyler arası biyolojik varyasyon (CV_G) denilmektedir (27, 28). Başka bir ifadeyle CV_i bireye dayalı referans değerler, CV_G topluma dayalı ve kesitsel referans değerler için önem taşımaktadır (25).

İnsan vücut sıvı bileşenlerindeki biyolojik varyasyon: yaşam boyu varyasyon, günlük, aylık ve mevsimsel olabilecek döngüsel varyasyon ve rastgele varyasyon olarak üç şekilde tanımlanabilir (25).

2.2.3.1 Yaşam Boyu Biyolojik Varyasyon

Laboratuvarlarda ölçümü yapılan birçok analit bireyin yaşıyla beraber değişiklik göstermektedir (Şekil 5). Özellikle yeni doğan, çocukluk, ergenlik, yetişkinlik ve yaşlılık gibi kritik dönemlerde belirgin değişimler gözlenmektedir.



Şekil 5. Analite Özgü Yaşa Bağlı Değişim Paternleri.

Erkeklerde albümin, kalsiyum, demir gibi parametrelerin yaşla beraber azalma gösterdiği; kreatinin, potasyum, üre gibi parametreler de ise yaşla beraber artış olduğu bilinmektedir (29).

Yeni doğanlarda kan glukoz düzeyleri düşüktür ve birçok enzimin serum aktivitesi de çocukluk döneminde düşerek pubertede veya daha erken dönemde ancak erişkin düzeyine ulaşmaktadır (30).

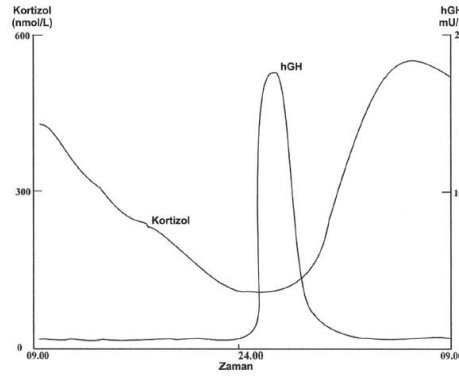
Laboratuvarlarda sık verilen test sonuçlarıyla beraber referans aralıkların yaşlara göre alt gruplar şeklinde sınıflandırılarak verilmesi gerekmektedir. Literatürde yaşlara göre referans aralıklarıyla ilişkili çok sayıda veri vardır (31, 32). Ancak bu verilerin biyolojik yaş yerine kronolojik yaşa göre verilmesinin oluşturacağı sorunlar göz ardı edilmemelidir (33).

2.2.3.2. Döngüsel Varyasyon

2.2.3.2.1. Günlük Döngüsel Varyasyon

Vücut sıvılarında bulunan ve laboratuvarında ölçümü yapılan birçok madde gün içinde değişim göstermektedir. Bu varyasyonun günün saatlerine bağlı olduğu durumlarda sıklıkla sirkadyen ritim tanımı kullanılmaktadır (26). Ancak literatürde bildirilen bu değişimlerin günün saatinden ziyade daha çok postürdeki değişimler, gıda alımı (trigliserit ve glukozun etkilenmesi gibi) ve aşırı fiziksel aktivite yapılması gibi sebeplere bağlı olduğu bildirilmektedir (26). Özellikle tiroid stimüle edici hormon (TSH), demir, doymamış demir bağlama kapasitesi gibi bazı parametrelerin gün içinde yaklaşık % 50'ye kadar değişiklik gösterdiği bilinmektedir (34, 35, 36).

Kortizol sentez ve salınımının kontrolünde en önemli etki diüurnal değişimdir. Diüurnal ritim sayesinde kortizol salınımı sabaha karşı pik yapar, gece ise en düşük düzeye düşer. Kortizol salınımının sıklığı ve süresi sabahın erken saatlerinde yani uyanmadan hemen önce yaklaşık saat 10:00'a kadar artar (37). Gündüz saatlerinde ise kortizolün salınımı giderek düşer. Büyüme hormonu salınımı, uykunun başlangıcından kısa bir süre sonra en yüksek düzeye ulaşır (Şekil 6) (30).



Şekil 6. Kortizol ve Büyüme Hormon Konsantrasyonunun Uyku/Uyanıklık Durumuna Göre Değişimi. hGH: human growth hormone/insan büyüme hormonu

2.2.3.2.2 Aylık Döngüsel Varyasyon

Reproduktif dönemde kadınlarda cinsiyet hormonlarının çoğu menstrual siklusla birlikte değişiklik gösterir (38). Günlük ritim gösteren analitlerde olduğu gibi aylık ritim gösterenlerde de oldukça farklı paternler gözlenmektedir. Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) salgısı folliküler fazda belirginken luteinleştirici hormon (LH) salgılanması ise luteal dönemde daha fazladır. Ovulasyondan önce LH ile birlikte FSH kısa süreli bir yükselme gösterir (39). FSH overlerde östrojen salınımını sağlar (Tablo 1) (40).

Tablo 1. Üreme Çağındaki Kadınlarda Serum Hormon Düzeyleri (41, 42).

Hormonlar	Foliküler Evre	Ovulasyon	Luteal Evre
LH (mlU/ml)	2,4-12,6	14,0-95,6	1,0-11,4
FSH (mlU/ml)	3,5-12,5	4,7-21,5	1,7-7,7
Estradiol (pg/ml)	12,53-165,5	85,78-498	43,82-211
Progesteron (ng/ml)	0,2-1,5	0,8-3,0	1,7-27
Serbest Testosteron pg/ml	0,45-3,2	0,3-3,2	0,46-2,5
Prolaktin (ng/ml)		4,79-23,3	
DHEA-S µg/dl		35-430	
SHBG		26,1-110	

LH: Luteinleştirici hormon, FSH: Folikül Uyarıcı Hormon, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, SHBG: Seks hormonu bağlayan globülin

2.2.3.2.3 Mevsimsel Varyasyon

Mevsimsel varyasyon diğer biyolojik siklusları da barındırdığı için öngörülebilmesi zordur. Pek çok preanalitik etken test sonuçlarını etkileyebilir, bu da ilk bakışta mevsimsel varyasyon olarak değerlendirilebilir. Örneğin; serum D

vitamini düzeyi yaz aylarında artış gösterirken (43) , serum kolesterol düzeyleri kış mevsiminde artış gösterir (44). Genel olarak kış mevsiminde serum analit düzeylerinde görülen azalmanın düşük fiziksel aktivite, fazla gıda alımı ve kış mevsiminde gün ışığının az olması gibi etkenlere bağlı olduğu düşünülebilir.

Tüm bu dönemlere ait öngörülebilir varyasyonların bilinmesi laboratuvar verilerinin yorumlanmasında da yarar sağlar. Örneğin menstruasyonun 21. gününde serum progesteron düzeyinde pik olmaması klinisyene ovulasyonun olmadığı yönünde fikir verir.

2.2.3.3 Rastgele Varyasyon

Laboratuvarda ölçümü yapılan birçok analitin değeri bir bireyde zaman içinde değişiklik gösterebilir. Bir bireyin 1996-1999 yılları arasında farklı zamanlarda yapılmış test sonuçlarının değişimleri Tablo 2’de gösterilmiştir (26).

Tablo 2. Bir bireyin test sonuçları, 1996-1999

Analit	Birim	1.sonuç	2.sonuç	3.sonuç	4.sonuç	5.sonuç
Sodyum	mmol/L	139	139	137	140	138
Potasyum	mmol/L	4.3	4.1	4.1	4.4	4.4
Üre	mmol/L	4.0	4.4	4.1	3.9	3.6
Kreatinin	umol/L	88	97	89	82	88
ALT	U/L	40	28	32	33	31
Bilirubin	umol/L	19	21	17	18	17
ALP	U/L	49	46	52	46	45
Kalsiyum	mmol/L	2.39	2.33	2.25	2.36	2.29
Albümin	g/L	45	48	47	46	47
Kolesterol	mmol/L	4.60	4.92	4.84	4.64	4.41
Trigliserid	mmol/L	0.48	0.52	0.39	0.35	0.43
TSH	mU/L	2.03	2.19	1.89	1.93	2.06
PSA	ug/L	1.5	2.5	2.1	1.8	1.9

ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, PSA: Prostat Spesifik Antijen

Tablodaki sonuçların sayısal değer olarak farklı olduğu ve zaman içinde değişim gösterdiği görülmektedir. Homeostatik karar noktası etrafında meydana gelen bu rastgele dalgalanma:

- Preanalitik faktörler,
- Analitik rastgele varyasyon veya muhtemel bir sistematik hata,
- Doğal biyolojik varyasyon kaynaklı olabilir.

Bu sonuçlardaki değişimin nedenine bakılmaksızın incelendiğinde; tüm sonuçların zaman içinde değişim gösterdiği, bazı test sonuçlarında değişimin az (örneğin sodyum) ancak bazı testler için daha fazla olduğu (PSA) ve bazı testlerde ortalamasının referans aralık üst sınırına yakın bazılarında ise referans aralık alt sınırına yakın olduğu görülmüştür. Burada önemli olan değişimlerin bu bireye özgü mü yoksa bir fenomenin yansıması mı olduğunu belirlemektir. Bunun için analitlerdeki homeostatik ayar noktasındaki değişimlere sebep olan CV_i ve bireylerarası homeostatik ayar noktasındaki değişimleri yansıtan CV_G 'nin göz ardı edilmemesi gerekmektedir (33).

Preanalitik varyasyonu dikkatlice kontrol altında tutup analitik varyasyonu da hesaplayabileceğimizi düşündüğümüzde ortalama bireysel ve bireyler arası biyolojik varyasyon verilerini hesaplayabileceğimizi söyleyebiliriz. Bu biyolojik varyasyon değerleri de daha sonra detaylı şekilde bahsedilecek olan kalite spesifikasyonlarını belirlemek, klasik topluma dayalı genel referans aralıklarının kullanımının uygunluğunu değerlendirmek ve bir bireyin seri ölçümleri arasındaki sonucun klinik anlamlılığını değerlendirmek için kullanılabilir (45).

2.3. Birey İçi ve Bireyler Arası Biyolojik Varyasyon Kavramları

Biyolojik varyasyon bileşenlerinin bilinmesi laboratuvar sonuçlarının en iyi şekilde kullanımı için önemlidir. 1950'li yıllardan bu yana yapılan çalışmalar sağlıklı bireylere ait sonuçların normal referans değerler içinde olsa bile belli bir varyasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (46). Takip eden çalışmalarda bu varyans bileşenleri analitik varyasyon (CV_A), CV_i ve CV_G olarak açıkça tanımlanmıştır

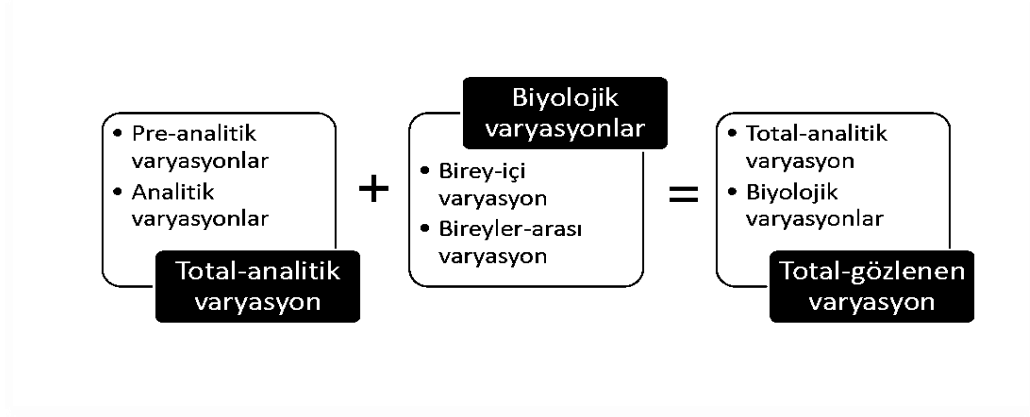
(47). Yıllar içinde yapılan çalışmalarla birçok parametre için serum, tam kan veya idrar numunelerinde bu varyasyon bileşenleri hesaplanmıştır.

Birey içi varyasyon her bir birey için tek ve sabit bir değere sahip olduğundan analitik varyasyon gibi tekraren ölçümü gerekmemektedir (48). Ancak elektrolitler gibi güçlü bir homeostatik kontrol altında olan analitlerde CV_i 'nin daha düşük gözlenmesi, CV_i 'nin derecesinin birey içinde analite göre değişkenlik gösterdiğini sonucunu desteklemektedir (33).

Biyolojik varyasyon verilerinin elde edilmesi zaman alıcı, zor ve karmaşık bir süreçtir. Bununla beraber tecrübe ve istatistiksel deneyim gerektirir. Bu yüzden tüm laboratuvarların kendi biyolojik varyasyon verilerini elde etmesine gerek yoktur. Preanalitik süreçler kontrol altına alındığında ve CV_A minimuma indirildiğinde biyolojik varyasyon bileşenleri hesaplanabilir (33).

2.4. Total Gözlenen Varyasyonun Hesaplanması

Test sonucunu etkileyen faktörlerin kaynağı; preanalitik, analitik ve birey içi varyasyonlar olduğu için Total Varyasyon bunların toplamına eşittir (Şekil 7).



Şekil 7. Toplam Test Sürecinde Oluşabilecek Total Gözlenen Varyasyon Bileşenleri

Tüm varyasyonlar rastgeledir ve bu nedenle normal dağılım gösterdiği kabul edilmektedir. Gözlenen normal veri dağılımında bu varyasyonları açıklamak için standart sapma (SD)'nin kullanılması uygun olmaktadır. İmpresizyon rakamsal olarak SD ya da varyasyon katsayısı (CV) olarak hesaplanır ($CV=(SD/ortalama)\times 100$). Matematiksel işlemler için SD^2 olarak ifade edilen varyansı ya da bileşenlerinin ortalamaları aynı ise CV^2 kullanmalıdır (26).

Toplam varyans (SD_T), analitik değişkenlik (SD_A) ve biyolojik değişkenlik (SD_B) olarak tanımlandığında;

Total Varyasyon (SD_T^2): Analitik Varyasyon (SD_A^2) + Birey içi Varyasyon (SD_B^2)

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

CV; Standart sapmanın ortalamaya göre % değişimine eşit olduğu için SD yerine CV kullanılabilir.

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_B^2)^{1/2} \text{ şeklinde hesaplanabilir.}$$

Uygulamada, tek bir sayısal test sonucunun içinde kaldığı aralık için CV_T dağılımını hesaplamak için, genellikle uygun olan z skoru olarak bilinen kapsama faktörü ile çarpılır. Z skoru değerlerin % 95'ini kapsayan standart sapma sayısı ve dağılıma eşittir (49).

$$P < 0.05 \text{ ise: } CV_T = 1.96 [CV_A^2 + CV_B^2]^{1/2}$$

2.5. Biyolojik Varyasyonun Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı

Güvenilir sonuçlar elde edebilmek ve sonuçların doğru olarak yorumlanabilmesi için biyolojik varyasyon kavramı dikkate alınmalıdır. Günlük laboratuvar uygulamalarında biyolojik varyasyon verileri TTS'nin her evresinde kullanılabilir.

2.5.1. Preanalitik Evrede Biyolojik Varyasyon Verileri Kullanımı;

Test Seçimi: Aynı klinik amaçlar için bazen farklı test seçimleri yapılabilir. Birden fazla testi seçmek yerine tek bir test seçimi yapmak için biyolojik varyasyon

verileri fayda sağlayabilir (50). Bazen bir testi diğerine tercih etmenin avantajı/dezavantajı olabilir. Ancak kardiyak bir belirteç olan CK-MB (Kreatin kinaz miyokart bandı)'yi incelediğimizde durum farklıdır. CK-MB kütle'nin biyolojik varyasyon verilerinden türetilen referans değişim değeri (RCV) CK-MB aktiviteden daha düşük olduğu için hasta takibinde CK-MB kütle ölçümü daha anlamlı olacaktır (51).

Uygun Numune Seçimi: Biyolojik varyasyon açısından değerlendirildiğinde ideal test için hangi numunenin seçilmesi gerektiğine karar verebiliriz. Örneğin: Diyabet takibinde idrarda düşük konsantrasyondaki albümin ölçümü kullanılan bir metottur. Hastalardan bunun için sabah ilk idrar, herhangi bir andaki spot idrar veya 24 saatlik idrar istenebilir.

Tablo 3. Kadın ve Erkek İçin Mikroalbuminin Birleştirilmiş Biyolojik Varyasyonu (52).

Numune tipi	CV _i (%)	CV _G (%)
İlk sabah	36	35
Rasgele spot	86	61
24 saat - konsantrasyon olarak	61	53

CV_i: Birey içi biyolojik varyasyon, CV_G: bireyler arası biyolojik varyasyon

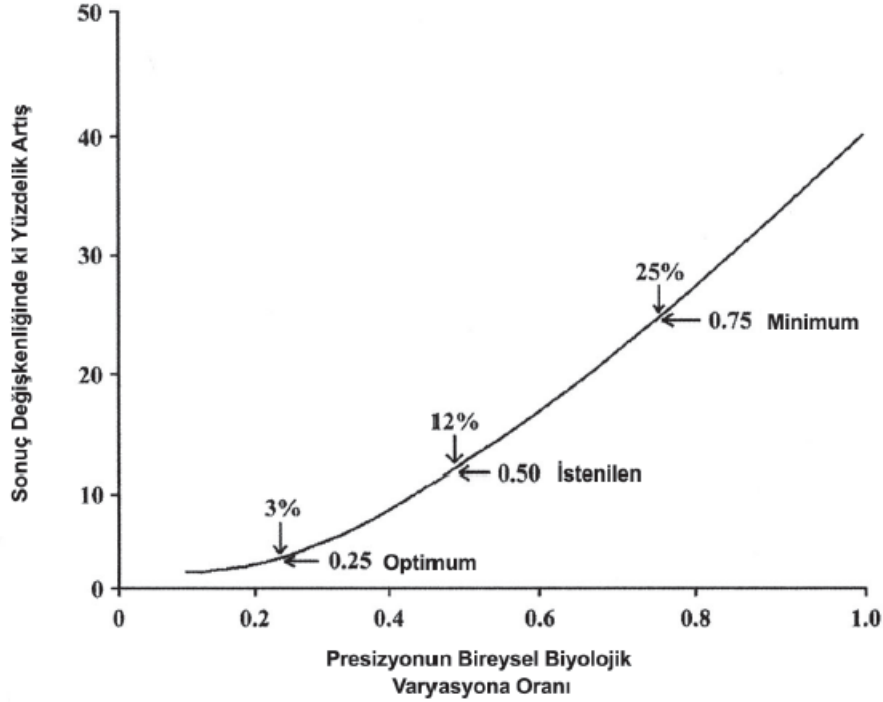
Tablodaki veriler incelendiğinde (Tablo 3) sabah alınan ilk idrarda mikroalbumin CV_i değerlerinin daha düşük olması bu test için en iyi numunenin sabah alınan ilk idrar olabileceğini göstermektedir.

2.5.2. Analitik Evrede Biyolojik Varyasyon Verilerinin Kullanımı;

2.5.2.1. Analitik Varyasyon (CV_A) İçin Biyolojik Varyasyona Bağlı Kalite Spesifikasyonu

CV_A 'nın düşük olması tüm testler için varyasyonu azaltacaktır. Bu da daha az kalite kontrol numunesi kullanılmasına olanak sağlarken, laboratuvarın hata yapma riskini de azaltacaktır. Bunlar kalite planlaması için önemli kavramlardır.

Ancak burada önemli olan soru CV_A 'nın ne kadar düşük olması gerektiği sorusudur. Bunun için üç basamaklı bir model geliştirilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Presizyon için kalite spesifikasyonu. Test sonuçlarındaki değişkenliğe eklenen miktarın, presizyonun bireysel biyolojik varyasyona oranının bir fonksiyonu olarak göstermektedir (53).

Bireysel biyolojik varyasyona kıyasla analitik presizyonun artması test sonuçlarındaki değişkenliği arttırmaktadır. Buna göre:

$CV_A < 0,75 CV_i$ olduğu zaman, test sonuçlarındaki değişkenliğe en çok %25 değişkenlik eklenir.

$CV_A < 0,50 CV_i$ olduğu zaman, %12 den fazla değişkenlik eklenmez.

$CV_A < 0,25 CV_i$ olduğu zaman, maksimum %3 değişkenlik eklenir.

Bu yüzden: % CV_A için Biyolojik varyasyona Göre Kalite Spesifikasyonu;

$CV_A < 0,25 CV_i$ □ **Optimum performans**

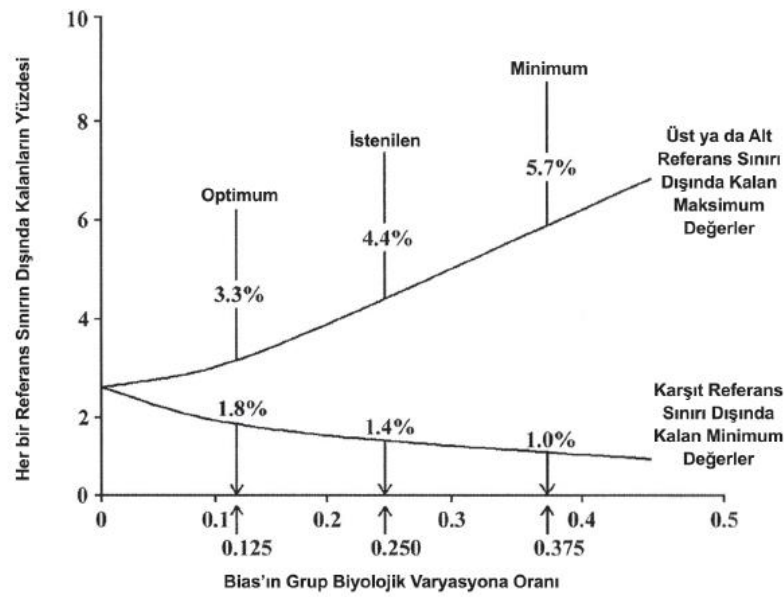
$CV_A < 0,5 CV_i$ □ **İstenen performans**

$CV_A < 0,75 CV_i$ □ **Minimum performans**

2.5.2.2. Bias İçin Biyolojik Varyasyona(BV) Bağlı Kalite Spesifikasyonu

Referans aralığı CV_i ve CV_G 'den oluşur ve eğer analitik presizyonun ihmal edilebileceği düşünülüyorsa grup biyolojik varyasyonu, varyansların basitçe toplanmasıyla $(CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$ hesaplanabilir (26). Aynı referans değerlerini kullanabilmemiz için, analitik bias'ın grup biyolojik varyasyon değerinin dörtte birinden daha düşük olması gerekir.

$$B_A < 0,250 (CV_i^2 + CV_G^2)^{1/2}$$



Şekil 9. Bias için kalite spesifikasyonu. Referans sınırlarının dışında kalan popülasyonun yüzdesi, biasın grup biyolojik varyasyonuna oranının bir fonksiyonu olarak gösterilmiştir (53).

% B_A (analitik bias) için BV 'a Göre Kalite Spesifikasyonu (Şekil 9);

$B_A < 0,125(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ □ **Optimum performans**

$B_A < 0,250(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ □ **İstenilen performans**

$B_A < 0,375(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ □ **Minimum performans**

2.5.2.3. Toplam Kabul Edilebilir Hata (TE_A) İçin Kalite Spesifikasyonları

Toplam Kabul Edilebilir Hata (TE_A) hem kesinlik (rastgele hata) hem bias (sistemik hata) için tek bir ölçümde ya da tek bir test sonucunda kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite spesifikasyonudur (54). Hedef TE_A limitleri Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) ve ya German Guidelines for Quality (RILIBAK) gibi örgütlerin belirlediği değerler ya da biyolojik varyasyon verilerinden belirlenebilir. Laboratuvarlar her bir test için toplam hatalarının, kriter olarak kabul ettikleri TE_A değerlerinden düşük olmasını hedeflemelidirler (55).

$TE_A = \text{Bias} + 1,65 CV_A$ formülünden bias ve CV_A için biyolojik varyasyona bağlı değerler kullanıldığında:

$TE_A < 0,125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} + 1,65 (0,25CV_I)$ □ **Optimum performans**

$TE_A < 0,250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} + 1,65 (0,5CV_I)$ □ **İstenilen performans**

$TE_A < 0,375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} + 1,65 (0,75CV_I)$ □ **Minimum performans**

Bir analit için toplam hata o analit için TE_A sınırlarından düşük ise sistemin tanınasal olarak yeterliliğini söylemek mümkündür.

2.5.3. Post Analitik Evrede Biyolojik Varyasyon Verilerinin Kullanımı

Topluma dayalı referans aralıklar kliniklerde test sonuçlarının yorumlanmasının temelini oluşturmaktadır. Ancak referans aralıklar topluma yöneliktir ve bireylerin kendi içindeki dağılımı cins, ırk, bölge vs. olarak birbirinden farklıdır. Yüksek bireysellik gösteren analitlerin ve ardışık ölçüm sonuçları arasında anlamlı bir değişikliğin olup olmadığının değerlendirilmesinde referans aralığının kullanımı sınırlı olacaktır (56).

2.5.3.1. Bireysellik İndeksi (II)

Bireysellik indeksi (II, Index of Individuality), test sonuçlarının popülasyona dayalı referans aralık ile karşılaştırılarak değerlendirilmesinin uygunluğu hakkında bilgi veren bir parametredir. Bireysellik indeksinin toplam bireysel varyasyonun bireyler arası biyolojik varyasyona oranı şeklinde hesaplanabileceği önerilmiştir (57).

$$II = [CV_A^2 + CV_I^2]^{1/2}/CV_G$$

Bu denklem genelde CV_I/CV_G şeklinde sadeleştirilir.

Tablo 4. Bazı Analitlerin Bireysellik İndeksi (II)

Analit	Bireysel varyasyon (%)	Bireyler arası varyasyon (%)	II
ALT	24.3	41.6	0.58
Albümin	3.1	4.2	0.74
ALP	32.6	39.0	0.84
Bilirübin	25.6	30.5	0.84
Kalsiyum	1.9	2.8	0.68
Klor	1.2	1.5	0.80
CK	22.8	40.0	0.57
Kreatinin	4.3	12.9	0.33
LD	6.6	14.7	0.45
Magnezyum	3.6	6.4	0.56
Fosfat	8.5	9.4	0.90

ALT: Alanin amino transferaz, ALP: alkalen fosfataz, CK: kreatin kinaz, LD: laktat dehidrojenaz

Bir testin II'si düşük olduğunda, özellikle 0.6'dan küçük olduğu zaman herhangi bir bireyin verilerinin dağılımı referans aralığın sadece küçük bir kısmını kapsamaktadır ve bu test için tek bir ölçüm sonucunu popülasyona dayalı referans aralık ile karşılaştırmak uygun olmayacaktır. Buna karşılık II yüksek olduğu zaman özellikle 1.4'ten büyük olduğunda herhangi bir bireyin değerlerinin dağılımı referans bireylerden elde edilen referans aralıklarının büyük bir kısmını kapsayacaktır. Başka bir deyişle klasik referans değerlerin kullanımı pek çok klinik durumu değerlendirmede yararlı olacaktır (57). Ancak yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi (Tablo 4) çoğu analit 0.6'dan küçük bireysellik indeksine sahiptir. Bu nedenle, değişimleri değerlendirmede, popülasyon bazlı referans aralıkları genellikle iyi kılavuzlar değildir.

2.5.3.2. Referans Değişim Değeri (RCV)

Referans değişim değeri (RCV, Reference Change Value) veya kritik fark (CD, Critical Value) hastanın takibi sırasında ardışık iki sonuç arasında klinik anlamlılık olup olmadığını belirlemek için geliştirilmiştir (58).

Preanalitik varyasyonu sıfıra indirdiğimizde gözlenen toplam varyasyon $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 'dir. Bu varyasyon rastgele olup normal dağılım göstermektedir. Normal dağılım için:

- ölçülen değer %68,3 olasılıkla ortalama ± 1 CV aralığında bulunacaktır.
- ölçülen değer %95,5 olasılıkla ortalama ± 2 CV aralığında bulunacaktır.
- ölçülen değer %99,7 olasılıkla ortalama ± 3 CV aralığında bulunacaktır.

1, 2 ve 3 çarpanları Standart Normal Sapmalar ve aynı zamanda Z-skoru olarak da bilinir (Tablo 5). Bu yüzden seri ölçümler arasındaki farkları dikkate aldığımız zaman her bir sonucun $Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ kadar bir varyasyonu bulunmaktadır.

Tablo 5. Olasılıklar ve Z skoru.

Olasılık (%)	Tek yönlü Z-skor	Çift yönlü Z-skor
99	2.33	2.58
98	2.05	2.33
97	1.88	2.17
96	1.75	2.05
95	1.65	1.96
90	1.28	1.65
85	1.04	1.44
80	0.84	1.28
75	0.68	1.15
70	0.52	1.04
60	0.25	0.84

Biri önceki diğeri de sonraki olmak üzere iki ölçüm sonucu olduğu için:

Toplam varyasyon = [(birinci testin varyasyonu)² + (ikinci testin varyasyonu)²] olur.

$$\text{Toplam varyasyon} = \{Z \times [(CV_A^2 + CV_i^2)^{1/2}]^2 + Z \times [(CV_A^2 + CV_i^2)^{1/2}]^2\}^{1/2}$$

$$\text{Sadeleştirilmiş haliyle; } \mathbf{RCV} = \mathbf{2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_i^2)^{1/2}}$$

2^{1/2} ; ardışık 2 test sonucu olduğu için

z skoru; % 95 olasılık için 1,96

CV_A ; Analitik varyasyon

CV_i ; Birey içi biyolojik varyasyon.

RCV hesaplanmasının bazı avantajları vardır (59):

- Seri ölçümler sonucunda tedavi etkinliğini ölçmede kullanılırlar.
- RCV yalnızca klinisyenler için klinik değer vermekle kalmaz aynı zamanda laboratuvarların her analitin presizyonlarını bilmesini ve geliştirmesini destekler.

Ancak istatistiksel bilgilerin çokluğunun klinisyenleri yorması, etkin kullanım için eğitilmiş laboratuvar personeli ve klinisyen ihtiyacı doğurması ve terminolojinin kafa karıştırıcı olabilmesi ihtimali RCV kullanımının zorluğu olabilir (60).

2.6. Akut Böbrek Hasarı (ABH)

ABH, böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ve bunun sonucu olarak oluşan glomerüler filtrasyon hızında azalma ile üre ve diğer nitrojen atık ürünlerinin vücutta birikmesi, ekstraselüler volüm ve elektrolitlerin dengesinin bozulması olarak tanımlanmaktadır (61, 62). Son yıllarda akut böbrek yetmezliği (ABY) terminolojisinde önemli değişiklikler olmuştur. Akut ve görece olarak daha hafif böbrek hasarının da idrar çıkışında ve kan biyokimyasında önemli değişiklikler yaparak, ciddi klinik sonuçlar doğurabileceğinin görülmesiyle ABY tanımı yerini ABH'a bırakmıştır. ABY tanımı renal replasman tedavisi gerektiren ciddi ABH için kullanılmaktadır (62).

1900'lü yıllarda ABY; böbrek fonksiyonlarının toksik ajan etkisi, gebelik, yanık, travma ya da ameliyatlara bağlı olarak bozulması olarak tanımlanmıştır (63). Yıllar içerisinde farklı tanımlamalar yapılsa da ABY'nin kesin biyokimyasal tanımlaması yapılamamıştır. 2004 yılında The Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubu tarafından tanı ve sınıflandırma için bir sistem oluşturulmuş ve genel kabul gören ABH tanımı gündeme gelmiştir (64).

2.6.1. Akut Böbrek Hasarının Tanımlaması ve Sınıflandırılması

ABH; sık görülen, kötü sonuçlar doğurabilen ve tedavi edilebilen bir durumdur. Böbrek fonksiyonlarındaki küçük bozulmaların prognozu kötü etkileyebilmesi nedeni ile ABH'nin erken tanınması ve tedavisinin, sonuçları olumlu etkileyeceği düşünülmektedir (63). ABH için SKr değeri ve idrar çıkışı baz alınarak, iki benzer tanımlama yapılmıştır:

2.6.1.1. RIFLE Kriterleri

Bu sistem için RIFLE (R: Risk (Risk), I: Injury (Hasar), F: Failure (yetmezlik), L: Loss (kayıp), E: End-Stage Renal Disease (son dönem böbrek yetersizliği) kısaltması kullanılmıştır (Tablo 6)(64).

Tablo 6. ABH – RIFLE kriterleri.

Evreler	Serum kreatinin ve GFH	İdrar miktarı
Risk	Bazal GFH'da >%25 azalma Serum kreatinin x 1.5	6 saat süre ile < 0.5 ml/kg/saat
Injury (Zararlanma)	GFH>%50 azalma Serum kreatinin x 2	12 saat süre ile < 0.5 ml/kg/saat
Failure (Yetmezlik)	GFH>%75 azalma Serum kreatinin x 3 veya Serum kreatinin >4 mg/dl	24 saat süre ile < 0.3 ml/kg/saat veya 12 saat süre ile anuri
Loss (Fonksiyon kaybı)	Böbrek fonksiyonlarının > 4 hafta kalıcı kaybı	
ESRD(SDBY)	> 3 ay diyaliz bağımlılığı	

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı (ml/dk/1.73 m²)

2.6.1.2. AKIN Kriterleri

Akut Kidney Injury Network (AKIN) tarafından RIFLE kriterleri modifiye edilerek oluşturulan AKIN kriterlerinde hem tanısal kriterler hem de evreleme sistemi oluşturulmuştur (65).

AKIN Tanı Kriterleri;

- SKr değerinde 48 saat içinde ani olarak gelişen $\geq 0,3$ mg/dL artış
- SKr değerinde $\geq 50\%$ artış
- >6 saat süren oligüri ($<0,5$ mL/kg/saat idrar çıkışı)

Yapılan çalışmalarda SKr değerindeki 0,3-0,5 mg/dL düzeyindeki minimal artışların artmış mortalite ile ilişkisinin gösterilmiş olması RIFLE kriterlerinden farklı olarak birinci maddenin eklenmesi ihtiyacını doğurmuştur (61).

AKIN evreleme kriterlerinde (Tablo 7), RIFLE kriterlerinde risk, hasar ve yetmezlik olarak sınıflanan kriterler; sırası ile evre 1, evre 2 ve evre 3 olarak değiştirilmiş, kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği sınıflamaları ise kısa vadeli durumlar yerine daha uzun vadeli durumları ve sonuçları göstermesi nedeni ile evreleme dışı bırakılmıştır.

Tablo 7. AKIN Evreleme Kriterleri (66).

AKIN kriterleri	SCr	İdrar çıkışı
Evre 1	SCr'de ≥ 0.3 mg/dL artış ya da bazale göre 1.5-2 kat artış	6 saat için <0.5 ml/kg/saat
Evre 2	SCr'de bazale göre 2-3 kat artış	12 saat için <0.5 ml/kg/saat
Evre 3	SCr'de bazale göre >3 kat artış/ SCr'nin ≥ 4 mg/dL'ye kadar artması/ RRT ihtiyacı	24 saat için <0.3 mL/kg/saat/ 12 saat süren anüri

SCr: serum kreatinin, RRT: renal replasman tedavisi

2.6.1.3. KDIGO Kriterleri

AKIN ve RIFLE kriterlerinin geçerliliği temel alınarak akut böbrek hasarının sınıflandırılması için 2012 yılında KDIGO tarafından yeni bir klavuz yayınlanmış ve standart bir tanımlama getirilmiştir.

KDIGO klavuzuna göre:

- ✓ Son 48 saat içinde SKr düzeyinde 0,3 mg/dL' den fazla artış olması veya
- ✓ Son 7 gün içerisinde ortaya çıkan SKr düzeyinde bazal değere göre 1,5 kattan fazla artış olması veya
- ✓ İdrar miktarının 6 saat süre ile 0,5 mL/kg/saat'den az olması

kriterlerinden herhangi birinin varlığı akur böbrek hasarı tanısı için gereklidir.

2.6.2. Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Glomerüler Filtrasyon Hızı(GFR)

Renal fonksiyonların doğru olarak değerlendirilmesi, tedavi yönteminin belirlenmesinde çok önemlidir. Tarihsel olarak bakıldığında, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ilk kullanılan belirteç, üre olmuştur. Vücutta oluşan nitrojen atıklarının major formu olan üre, protein ve aminoasit metabolizmasının bir ürünüdür ve neredeyse tamamen idrar yolu ile atılmaktadır. Böbrek hastalarında idrarda düştüğü ve kanda biriktiği gösterildikten sonra kan üre azotu (BUN) klinik kullanıma tanısal test olarak girmiştir (67). Ancak BUN değerindeki artışlar, GFR ile ilgili değişimlerden bağımsız olarak kortikosteroid kullanımı, gastrointestinal sistem kanamaları gibi diğer metabolik durumlardan da kaynaklanabildiği için klinik kullanımda dikkat edilmelidir.

2.6.2.1. Glomerüler Filtrasyon

İnsan böbreğinin her biri, glomerül adı verilen yaklaşık $\sim 10^6$ kapiller ünite içerir (68). Glomerülden bowman kapsülü içine filtre olan sıvıya **glomerüler filtrat** adı verilir. Glomerüler filtratın yapısı pratik açıdan plazma ile aynıdır ama içinde çok az miktarda protein içerir. İçinde eritrosit yoktur, %0,03 oranında protein içerir ve bu plazmadaki miktarın 1/240'ı kadardır.

2.6.2.2. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR):

Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına GFR denir. Normal bir bireyde bu 125 mL/dk kadardır (69). Glomerüler filtrasyon değerini böbrekler değişen fizyolojik durumlara göre yeniden düzenleyebilir. Bu otonöregülasyonda rol alan mekanizmalar miyojenik, tübüloglomerüler mekanizma ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonudur (70). Gündüz ultrafiltratı, geceye oranla %30 daha fazladır ve 40 yaşından sonra glomerüler filtrasyon değeri her yıl 1 mL/dk azalır. Sekizinci dekata gelindiğinde tek böbrekteki glomerül sayısı 1 milyondan 600 binlere kadar düşmektedir (71). GFR diüurnal ritminde en yüksek değere öğleden sonra, en düşük değere ise gece boyunca ulaşır. GFR'deki anlamlı artışlar gebelikte olur (% 50-60), egzersizde ise volüm deplasmanı olduğu için GFR düşer (70).

GFR ölçümünde altın standart yöntem inülin klirensidir. İnülin ile GFR, inülinin bolus olarak ve infüzyonu ile plazmada bir düzey oluşturulduktan sonra, birkaç saat boyunca düzenli kan ve idrar örneklerinin toplanması ile ölçülmektedir (3). Ancak saflaştırılmış inülinin pahalı olması ve ölçümünün zorluğundan dolayı, GFR'nin bu yöntemle ölçülmesi hem hastalar hem de klinisyenler için zaman alıcıdır.

SKr, pratikliği ve maliyetinin düşüklüğü nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçüsü olarak kullanılmaktadır, ancak GFR'nin iyi bir göstergesi olduğunu söylemek zordur. Hafif ve orta derecedeki böbrek hasarlarının saptanmasında sıklıkla yetersiz kalmaktadır. SKr ile GFR arasında non lineer bir ilişki vardır yani, bir hastada hızla böbrek yetersizliği gelişir ve GFR 100 mL/dak'dan 10 mL/dak'ya düşerse SKr birinci günde hala normal sınırlarda kalabilmektedir; çünkü kreatininin plazmada birikimi için yeterli süre geçmemiştir. Ayrıca normal renal fonksiyonu olan bireylerde SKr düzeyinin 0,7 mg/dL'den 1,4 mg/dL'ye yükselmesi görünürde hafif bir artış olmasına rağmen GFR'de %50 gibi belirgin azalmaya (100mL/dk'dan 50 mL/dk'ya) karşılık gelmektedir. GFR ile SKr arasındaki ilişki kreatininin yapım hızına da bağlıdır. Kreatinin yapımı büyük oranda kas dokusunda gerçekleşir ancak proteinli besinler içinde bulunan kreatinin alımındaki belirgin değişiklikler de SKr düzeylerini etkileyebilir. Proteinsiz diyet

SKr düzeyini %15 kadar azaltırken, proteinden zengin bir yemekten sonra SKr düzeyinde 1 mg/dL'ye kadar geçici artışlar olabilmektedir (72).

Klirens Kavramı

Glomerüler filtrasyon hızı tayininde kullanılan yöntemler, klirens prensibine dayanır. Klirens (C_x), birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarıdır. Glomerüler filtrasyon hesabı ideal filtrasyon markerlarının üriner klirensi hesaplanarak bulunur.

$$C_x = U_x \times V / P_x$$

Bu eşitlikte C_x ideal filtrasyon markerının klirensi, U_x ideal markerin üriner konsantrasyonu, V idrar akım hızı, P_x idrar toplama periyodunda ideal markerin plazma konsantrasyonudur.

Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal marker:

- dolaşımda serbestçe bulunmalı,
- glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı,
- nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli,
- sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır (64, 73, 74).

GFR, ekzojen bir markerın, bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde verildikten sonra, idrar ve /veya plazmada konsantrasyonunun ölçülmesiyle belirlenir. İlk ekzojen markerlardan biri inülin'dir. Ancak inülin ölçüm metodu sürekli infüzyon, bazen ise kateterizasyon ve yatak istirahatı gerektirdiği için pratik klinik kullanıma uygun değildir (73).

2.6.2.3. Kreatinin ve Kreatinin Klirensi

Kreatin, karaciğerde endojen olarak sentezlenmektedir veya ekzojen olarak diyetdeki etle alınıp kaslara taşınarak non-enzimatik dehidratasyonla kreatinine dönüştürülmektedir. Total vücut kreatininin %98'i kaslardadır ve bunun %60- 70'i fosfokreatindir. Cinsiyet, ırk ve yaşa bağlı vücut kompozisyonunda olan değişiklikler, egzersiz, kas hastalıkları kreatinin oluşum hızını etkileyerek, plazma kreatinin konsantrasyonunu ve idrarla kreatinin atılımını değiştirmektedir (75).

Kreatinin proteine bağlanmaz ve glomerülden serbestçe filtre edilir. İdrar akımının azaldığı konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda kreatinin pasif olarak tübüllerden difüzyonla reabsorbe olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde GFR azaldıkça kreatininin tübüler sekresyonu artmakta, plazma kreatinini normal sınırlarda kalmakta ve kreatinin klirensi GFR'den daha yüksek bulunmaktadır. Birçok ilaç (amilorid, spironolakton, triamteren, simetidin, aspirin, probenesid, trimetoprim vb.) kreatininin tübüler sekresyonunu engellemektedir (75).

Kas kitlesinin kaybı halinde kreatinin üretimi azalır, travma ve febril durumlarda kreatinin atılımı artar. Diabetik hastalarda kreatininin tübüler sekresyonu artar ve böylece klirens değeri normalden daha yüksek bulunur (73).

Kreatinin klirensi, klinikte GFR'nin ölçümünde en sık kullanılan yöntemdir. Kreatinin klirensi, daha önce analiz edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur.

24 saatlik idrar toplanarak hesaplanan kreatinin klirensi (C_{Cr}):

$$C_{Cr} \text{ (mL/dk)} = \text{İdrar Cr (mg/dL)} \times \text{Günlük idrar hacmi (mL)} / P_{Cr} \times 1440$$

İdrar toplamak hastalar için zahmetli olduğu gibi, az veya fazla toplanmasına bağlı hatalar da oluşabilir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatininin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar kreatinin klirensini etkilerler (76).

2.6.2.4. GFR Hesabında Kullanılan Alternatif Formüller

Cockcroft ve Gault Formülü

Pratik uygulamada plazma kreatinin değerinden idrar ölçümü gerekmeden kreatinin klirensi hesaplanması faydalı olacaktır. Kreatinin yaşla ve kas kitlesinin azalması ile azalır. Bu yüzden alternatif birkaç formül geliştirilmiştir.

$$\text{Kreatinin Klirensi} = (140 - \text{Yaş})(\text{kg}) / (72 \times \text{Plazma kreatinin}) \text{ (mg/dL)}$$

Bu formülle bulunan değer kadınlarda %15 azaltılmalıdır (değer 0,85 ile çarpılır). Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp ya da obezitesi olan bireylerde doğru sonuçlar alınamaz. Bu formülün böbrek yetmezliği belirli bir sınıra kadar olan hastalarda kullanılması önerilir (77).

The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formülü

Bu formülde SKr ve BUN yanı sıra albümin düzeyi, yaş, cinsiyet ve ırk göz önünde bulundurulurken, eşitliğin bazı avantajları vardır. Boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez ve idrar toplanması gerekmemektedir. 4 veya 6 değişkenli olmak üzere iki farklı formül vardır (78).

4 değişkenli MDRD formülü:

$GFR_{MDRD} = 175 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (Yas)^{-0,203} \times 0,742$ (kadınsa) $\times 1,212$ (hasta siyahi ise)

6 değişkenli MDRD formülü:

$GFR_{MDRD} = 170 \times (S_{Cr})^{-0,999} \times (Yas)^{-0,176} \times (BUN)^{-0,17} \times (Albümin)^{0,318} \times 0,762$ (kadınsa) $\times 1,18$ (hasta siyah ise)

Schwartz formülü

Çocuklarda GFR hesabında kullanılması önerilen formüldür.

$Kreatinin\ klirensi = k \times [boy/SKr\ (mg/dL)]$

k sabiti, 2 yaşın altındaki çocuklarda 0,45, 2 ile 13 yaş arasındaki çocuklarda 0,55, 13 yaşın üzerindeki çocuk ve adölesanlarda 0,7 (erkek), 0,55 (kız) olarak belirlenmiştir (79).

MDRD ve Cockcroft ve Gault formülleri yaygın olarak GFR hesabında kullanılsa da obezite, yaygın ödem, akut ve hızlı gelişen böbrek yetersizliği, proteinden zengin veya tam tersi fakir diyet gibi nedenlerle yanlış sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır.

The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü:

MDRD formülü Cockcroft ve Gault formülünden üstün olmakla birlikte sınırlamaları vardır. Bu yüzden, 2009'da geliştirilen The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü geliştirilmiş ve daha iyi sonuç alınmıştır.

CKD-EPI formülünde cinsiyete göre ve kadınlarda 0.7 mg/dL, erkeklerde 0.9 mg/dL sınırlarına göre dört farklı düzenleme yapılmış, siyahlar için ek bir faktör konulmuştur. Yaş da gene dikkate alınmaktadır.

Kadınlarda, serum kreatinin ≤ 0.7 mg/dL (≤ 62 μ mol/L) ise;

$$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Yaş}} [\text{eğer siyahsa} \times 1.159]$$

serum kreatinin > 0.7 mg/dL (> 62 μ mol/L) ise;

$$144 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} [\text{eğer siyahsa} \times 1.159]$$

Erkeklerde, serum kreatinin ≤ 0.9 mg/dL (≤ 80 μ mol/L) ise;

$$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Yaş}} [\text{eğer siyahsa} \times 1.159]$$

serum kreatinin > 0.9 mg/dL (> 80 μ mol/L) ise;

$$141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} [\text{eğer siyahsa} \times 1.159]$$

MDRD formülü ile sayısal olarak < 60 mL/dk GFR değerlerinin verilebileceği, daha yüksek değerlerin > 60 olarak verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Oysa CKD-EPI formülü tüm dünyada benimsenmiş olup, GFR 90 mL/dk'ya kadar rapor edilebilmektedir. Bu yüzden serum kreatinini üzerinden otomatik olarak GFR verilirken CKD-EPI formülünün kullanılması önerilmektedir.

2.6.2.5. Düşük Molekül Ağırlıklı Proteinler

Düşük molekül ağırlıklı proteinler, normal glomerüler membrandan serbestçe filtre edilebilmeleri, renal tübüllerden reabsorbe edilmeleri ve sekrete edilmemeleri nedeni ile GFR hesaplanmasında kullanılacak belirteçlerdir. Bu amaçla, test edilen proteinlerden en sık kullanılanları beta-2 mikroglobulin, sistatin C ve BTP'dir (80).

Sistatin C

γ -trace ya da post- γ globulin olarak adlandırılan sistatin C nonglikolize, 122 amino asit içeren, 13 kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir (81). Tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilmekte, renal tübüller tarafından reabsorbe ve katabolize edilmekte, ancak sekrete edilmemektedir (82).

Kreatininden farklı olarak serum sistatin C düzeyi yaş, cinsiyet ve kas kitlesinden bağımsızdır (83). Serum sistatin seviyesinin GFR ile iyi korele olduğunu belirten bir çok çalışma yayınlanmıştır (84). Yapılan çalışmalarda, sistatin C'nin GFR değerindeki düşüşü takiben kreatinin değeri ile karşılaştırıldığında daha hızlı yükseldiği görülmüştür, bu da ABH'nin daha erken saptanmasını sağlamaktadır (85).

Sistatin C tayini için plazma ya da serum dondurularak veya buzdolabında haftalarca muhtemelen aylarca saklanabilir. Bunun tersine serebro-spinal sıvı ve idrarda stabil değildir ve hızla parçalanır (86).

Yapılan çalışmalarda serum sistatin C düzeyinin gün içinde bir sirkadyen ritme sahip olduğu gösterilmiş fakat hastalık ve tedavi gibi faktörlerin bu ritmi bozmadığı belirtilmiştir (87).

Son yıllarda; tek başına kreatinin ya da sistatin C değerini kullanan eşitlikler yerine, serum sistatin C düzeyi ve kreatinin değerini birlikte kullanan eşitlikler oluşturulmuştur (88). Ayrıca kortikosteroid kullanımı, tiroid fonksiyon bozuklukları gibi durumlarda sistatin C değerinin etkilenmemesi avantaj olarak gösterilmiştir (89).

Beta Trace Protein (BTP)

GFR'nin belirlenmesinde diğler alternatif bir analit ise son yıllarda bildirilen, 168 aminoasitten oluřan, glikoprotein grubunda yer alan serum β trace proteindir. BTP dűřuk molekűl ağırlıklı (25 kD) ve prostaglandin D sentaz grubundan bir enzimdir. BTP santral sinir sisteminde glial hűcreler tarafından sabit bir hızda sentezlenmektedir (90). BTP glomerűllerden serbestçe filtre edilir, proksimal tűbűllerden reabsorbe edilir ve minimal bűbrek dıřı eliminasyona uęrar (91).

Bazı alıřmalarda BTP'nin eriřkin hasta populasyonunda sistatin C gibi GFH'ı yansıtan bir belirteç olabileceęi vurgulanmıřtır (92). Serum BTP konsantrasyonunun sadece GFR deęeri hesaplamada deęil, progresif renal disfonksiyonu ngűrmede de kreatinin ve sistatin C'ye benzer özellikte olduęu gűsterilmiřtir (93). Ancak literatűrde yeteri kadar çalıřma henűz bulunmamaktadır. BTP'nin rutin kullanıma girebilmesi, referans laboratuvar deęerlerinin oluřabilmesi ve laboratuvar içi-laboratuvarlar arası farklılıkların önlenebilmesi için daha fazla çalıřmaya ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalıřma dizaynı ve sűreci, Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (EFLM) tarafından kurulan Biyolojik Varyasyon alıřma Grubu (BVWG) (94) tarafından yayımlanan kritik kontrol deęerlendirme listesini gűz nűne alınarak planlanmıřtır (10).

'Glomerűler filtrasyon parametrelerinin biyolojik varyasyonu: Kreatinin, Sistatin C ve Beta Trace Protein' adlı çalışmamız Sağlık Bilimleri Őniversitesi İzmir Bozyaka Eęitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.10.2017 tarih ve 4 nolu karar ile onaylanmıştır.

3.1. Gönüllü Seçimi

Çalışmaya Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu imzalatılmış 27 kişi dahil edilmiştir. Gönüllüler Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu Biyolojik Varyasyon Çalışma Grubu tarafından belirlenmiş dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilmiştir (11). Dışlama kriterlerine göre 5 gönüllü çalışma dışında bırakılmış, 22 kişiyle çalışmaya devam edilmiştir.

3.1.1 Dahil Edilme Kriterleri

- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalamış olmak,
- Öznel olarak iyi olma hali
- 18 yaşından büyük olmak
- İdeal olarak ilaç kullanmama (kullanıyorsa ilaç öyküsü alınmalı)
- İdeal olarak sigara ve alkol kullanmamak (kullanıyorsa kullanım miktarı kayıt altına alınmalı)

3.1.2. Dışlama Kriterleri

- Bilinen diabet tanısı veya açlık kan şekeri >126 mg/dL olanlar,
- Kronik böbrek veya karaciğer rahatsızlığı gama glutamil transferaz >150 U/L olanlar,
 - Glomerüler filtrasyon hızı <60 mL/dk olanlar,
 - Dislipidemi Total kolesterol >250 mg/dL olanlar,
 - Ailesinde talasemi veya diğer hemoglobinopati öyküsü olanlar
 - Ciddi akut veya kronik hastalığa işaret eden test sonuçları olanlar,
 - Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV) taşıyıcısı olanlar
 - Son 4 hafta içinde hastaneye yatma veya ciddi hastalık öyküsü olanlar
 - Son 3 ay içinde kan bağışında bulunanlar.

Gönüllülerin metabolik durumlarını değerlendirmek için glukoz, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri değerlendirilirken; her hangi bir karaciğer rahatsızlığını dışlamak için AST, ALT ve GGT; böbrek fonksiyonlarını

değerlendirmek için ise kreatinin sonuçlarına bakıldı ve eGFR hesaplandı. Akut faz reaktanı olan CRP ise, gönüllülerde aktif bir enfeksiyon varlığını dışlamak için değerlendirilmiştir.

3.2. Çalışma süresi, Numune toplama intervali ve toplam numune sayısı

Biyolojik varyasyon verilerinin türetilmesi için çalışma süresi, numune sayısı ve numune toplama intervali ile ilgili standardizasyon bulunmamaktadır. Ancak Roraas T ve arkadaşlarının ‘Birey İçi Biyolojik Varyasyon İçin Güven Aralıkları ve Güç Hesaplamaları: Analitik İmpresizyonun tekrar Sayısı, Numune Sayısı ve Bireylerin Sayıları üzerindeki etkisi’ adlı çalışmalarında çalışma gücünün yeterli olabilmesi için 10 birey ve her numunenin ikişer kez çalışılması koşulu ile en az 4 numunenin gerektiği bildirilmiştir (95). Çalışmamızda 22 gönüllüden 0. 1. 7. 14. 28. 35. 42. 49. 56. 63. günlerde alınan, her birey için toplam 10 numune ikişer kez çalışıldı.

3.3. Numune Toplanması

Diüurnal değişimi azaltmak ve standardizasyonu sağlamak için çalışma grubu bireylerinden, 12-14 saat açlık sonrası sabah 08.30-10.00 saatleri arasında jelli-pıhtı aktivatörlü (BD Vacutainer® SST-II™ Advance, 5 mL, Katalog no:367955, Plymouth, UK) tüplere venöz kan örneği aynı flebotomist tarafından alındı. Gönüllülere her hafta kan alımı öncesi aşağıdaki soruları içeren kısa anket yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulandı ve çalışmaya katılım için uygunlukları sorgulandı.

- 1) Aç mısınız?
Son yemeği kaç saat önce yediniz...
- 2) Son 48 saat içinde alkol tükettiniz mi?
Cevabınız evet ise miktar ve türünü belirtiniz..
- 3) Sigara kullanım alışkanlığınızı belirtiniz?
Son sigaranızı ne zaman içtiniz?
- 4) Uyguladığınız herhangi bir diyet var mı?
- 5) Geçtiğimiz bir hafta içinde herhangi bir hastalık geçirdiniz mi?

Cevabınız evet ise hastalığınızı ve zamanını tanımlayınız.

6) Herhangi bir ilaç veya vitamin takviyesi alıyor musunuz?

Cevabınız evet ise isim ve dozunu belirtiniz.

7) Geçtiğimiz bir hafta içinde rutininiz dışında herhangi bir fiziksel aktivitede bulundunuz mu?

8) Kadınlar için: Gebelik ve menapoz durumu?

Son adet tarihi?

3.4. Numunelerin Hazırlanması ve Saklanması

Jelli pıhtı aktivatörlü tüplere alınan örnekler, 5-6 kez alt-üst edilip ışıktan korunarak oda ısısında 20-30 dakika bekletilerek pıhtı oluşumu sağlandı. Ardından örnekler 10 dakika süreyle 1500 g'de santrifüj edildi. Elde edilen her bir serum örneği 3'er adet ependorf tüpüne (1.5mL'lik) bölünerek toplamda 22 bireyden alınan on farklı numune haftalar halinde çalışma gününe kadar -80°C 'de saklandı.

3.5. Numunelerin Analizi

Çalışma, 22 bireyden 10 farklı günde alınan toplamda 220 numunenin toplama işleminin tamamlanmasının ardından tek analitik oturumda çalışılmak üzere planlandı. Her bir ölçüm için sırasıyla 1'er adet ependorf tüpünün -80°C 'den çıkarılarak oda sıcaklığında çözünmesi sağlandı.

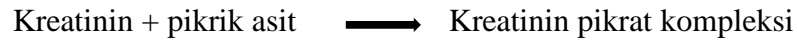
İç kalite kontrol ve numune analizi; kreatinin, glukoz, total kolesterol, trigliserid, CRP, GGT, ALT, AST ve CK analizleri Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) modüler cihazı, sistatin C ve BTP analizleri ise Siemens Atellica NEPH 630 (Siemens Healthineers, Marburg, Germany) nefelometre sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

3.6. Testler ve Ölçüm Prosedürleri

3.6.1. Kreatinin Test Prensibi

İnsan serumu veya plazmasındaki kreatininin nicel olarak belirlenmesi için kinetik renk testidir (Jaffé yöntemi).

Kreatinin alkalın ortamda pikrik asitle sarı-turuncu renkli bir bileşik oluşturur. 520/800 nm'de değişim hızı numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır.



3.6.2. Sistatin C Test Prensibi

İnsan sistatin C'sine spesifik antikorlarla kaplı polistiren partikülleri, insan sistatin C'si içeren örneklerle karıştırıldığında agreste olur. Bu agrestatlar, örnekten geçirilen bir ışık demetinin dağılmasına yol açar. Dağılan ışığın şiddeti, örnekteki ilgili proteinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç, konsantrasyonu bilinen bir standart ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilir.

3.6.3. BTP Test Prensibi

İnsan BTP'sine karşı yönlendirilen antikorlarla kaplı polistiren partiküller, BTP içeren örneklerle karıştırıldığında agrestatlar oluşturur. Bu agrestatlar, örnekten geçen bir ışık hüzmesi yayar. Yayılan ışığın yoğunluğu, örnekteki BTP konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç, bilinen konsantrasyon standardıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilir.

3.6.4. Glukoz Test Prensibi

Glukoz ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde glukoz, adenosin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının mevcudiyetinde hekzokinaz tarafından, glukoz-6-fosfat ve adenosin difosfat (ADP) açığa çıkaracak şekilde fosforillenir. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, glukoz-6-fosfatı spesifik olarak

glukonat-6-fosfata oksidize eder ve NAD⁺ eş zamanlı olarak NADH'ye indirgenir. 340 nm'deki absorbans artışı numunedeki glukoz konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.6.5. Total Kolesterol Test Prensibi

Total kolesterol ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. Bu yöntemde, numunedeki kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından hidrolize edilir. Açığa çıkan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından kolesten-3-one'ye okside edilirken, eş zamanlı olarak hidrojen peroksit açığa çıkar. Hidrojen peroksitin peroksidaz enzimi varlığında 4-aminoantipirin ve fenol ile oksidatif olarak bağlanmasıyla kırmızı kinonimin boyası oluşur ve 540/600 nm'deki absorbans artışı spektrofotometrik olarak ölçülür.

3.6.6. Trigliserid Test Prensibi

Trigliserid ölçümü, enzimatik yöntem ile gerçekleştirildi. Numunedeki trigliseridler, lipoprotein lipaz tarafından gliserol ve yağ asitlerine hidrolize edilir. Daha sonra gliserol, gliserol kinaz tarafından katalize edilen bir reaksiyonla ATP tarafından gliserol-3-fosfata fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat daha sonra gliserol fosfat oksidaz tarafından dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksit'e dönüştürülür. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında 4-aminofenazon N,N-bis (4-sulfobutil)-(3,5dimetilanilin) ve disodyum tuzu ile reaksiyona girmesiyle kırmızı kinonimin boyası oluşur. 660/800 nm'de absorbanstaki değişim numunenin trigliserid içeriğiyle orantılıdır.

3.6.7. hsCRP (Yüksek hassasiyetli C reaktif protein) Test Prensibi

hsCRP ölçümü, immünotürbidimetrik yöntem ile yapıldı. Numunedeki CRP, lateks partiküllerinin üzerini kaplamış anti-insan CRP antikoları ile reaksiyona girerek çözünmeyen agregatlar oluşturur. Bu agregatların 570 nm'deki absorbansı numunedeki CRP konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.6.8. Gamma Glutamil Transferaz (GGT) Test Prensibi

GGT, gamma-glutamil grubunun gamma-glutamil-3-karboksi-4-nitroanlid substratından glisilglisine transferini katalize ederek 5-amino-2-nitrobenzoat açığa çıkartır. 410/480 nm'de absorbanstaki değişim 5-amino-2-benzoat oluşumuna bağlıdır ve numunedeki GGT aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3.6.9. Alanin Aminotransferaz (ALT) Test Prensibi

ALT, alanindeki amino grubunu pirüvat ve glutamat oluşturacak şekilde 2-oksoglutarata aktarır. Reaksiyon karışımına piridoksal fosfat eklenmesi ALT'nin maksimum katalitik etkisini garanti eder. Pirüvat, NADH ile laktat dehidrojenazla (LDH) katalize edilen bir reaksiyona girer ve laktat ile NAD⁺ açığa çıkar. NADH tüketimi nedeniyle absorbanstaki düşüş 340 nm'de ölçülür ve numunedeki ALT aktivitesiyle orantılıdır.

3.6.10. Aspartat Aminotransferaz (AST) Test Prensibi

Aspartat aminotransferaz (AST), aspartat ve 2-oksoglutaratın transaminasyonunu katalize eder ve L-glutamat ve oksalasetat oluşur. Reaksiyon karışımına piridoksal fosfat eklenmesi AST'nin maksimum katalitik etkisini garanti eder. Oksalasetat, malat dehidrojenaz (MDH) tarafından L-malata indirgenirken eş zamanlı olarak NADH de NAD⁺ ya dönüştürülür. NADH tüketimi nedeniyle absorbanstaki düşüş 340 nm'de ölçülür ve bu düşüş numunedeki AST aktivitesiyle orantılıdır.

3.6.11. Kreatin Kinaz (CK) Test Prensibi

CK, kreatin fosfattan bir fosfat grubunun adenzin difosfata (ADP) kreatin ve adenzin trifosfat (ATP) ürünlerini açığa çıkaracak şekilde aktarılmasını geri döndürülebilir bir şekilde katalize eder. Oluşan ATP, glukozdan glukoz-6-fosfat ve ADP üretmek için kullanılır. Bu reaksiyon, maksimum aktivite için magnezyum iyonlarını gerektiren hegzokinaz (HK) tarafından katalize edilir. Glukoz-6-fosfat,

nikotinamid adenin dinükleotidin (NADP) eş zamanlı olarak indirgenmesi ile birlikte meydana gelen glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH) enziminin eylemi ile oksidize olur ve NADPH ile 6-fosfoglukonat açığa çıkar. NADPH oluşumuna bağlı olarak 340/660 nm'deki absorbans artış oranı numunedeki CK aktivitesi ile doğru orantılıdır.

3.7. İstatistiksel Analiz ve Kullanılan Hesaplamalar

İstatistiksel analiz için Statistical Program for the Social Services (SPSS) (Chicago, IL, USA) 20.0 paket ve excel programları kullanıldı.

Tekrarlı ölçüm ve birey içi ölçüm sonuçlarının varyans homojenitesi ve uç değerleri Cochran C testi (96) ile değerlendirildi. C kritik tablo değeri değerlendirirken sütunlar bir bireydeki tekrar sayısını; satırlar ise çalışmadaki birey sayısını ifade etmekteydi (Tablo 8). Hesaplanan C değeri, C kritik tablo değeri ile karşılaştırıldı. $C_{hesap} < C_{kritik}$ ise varyansların homojen olduğu kabul edildi.

Tablo 8. Cochran kritik değerler tablosu (97).

Level of significance $\alpha = 0.05$														
k	V_x													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	16	36	144	∞
2	0.9985	0.9750	0.9392	0.9057	0.8772	0.8534	0.8332	0.8159	0.8010	0.7880	0.7341	0.6602	0.5813	0.5000
3	0.9669	0.8709	0.7977	0.7457	0.7071	0.6771	0.6530	0.6333	0.6167	0.6025	0.5466	0.4748	0.4031	0.3333
4	0.9065	0.7679	0.6841	0.6287	0.5895	0.5598	0.5365	0.5175	0.5017	0.4884	0.4366	0.3720	0.3093	0.2500
5	0.8412	0.6838	0.5981	0.5441	0.5065	0.4783	0.4564	0.4387	0.4241	0.4118	0.3645	0.3066	0.2513	0.2000
6	0.7808	0.6161	0.5321	0.4803	0.4447	0.4184	0.3980	0.3817	0.3682	0.3568	0.3135	0.2612	0.2119	0.1667
7	0.7271	0.5612	0.4800	0.4307	0.3974	0.3726	0.3535	0.3384	0.3259	0.3154	0.2756	0.2278	0.1833	0.1429
8	0.6798	0.5157	0.4377	0.3910	0.3595	0.3362	0.3185	0.3043	0.2926	0.2829	0.2462	0.2022	0.1616	0.1250
9	0.6385	0.4775	0.4027	0.3584	0.3286	0.3067	0.2901	0.2768	0.2659	0.2568	0.2226	0.1820	0.1446	0.1111
10	0.6020	0.4450	0.3733	0.3311	0.3029	0.2823	0.2666	0.2541	0.2439	0.2353	0.2032	0.1655	0.1308	0.1000
12	0.5410	0.3924	0.3264	0.2880	0.2624	0.2439	0.2299	0.2187	0.2098	0.2020	0.1737	0.1403	0.1100	0.0833
15	0.4709	0.3346	0.2758	0.2419	0.2195	0.2034	0.1911	0.1815	0.1736	0.1671	0.1429	0.1144	0.0889	0.0667
20	0.3894	0.2705	0.2205	0.1921	0.1735	0.1602	0.1501	0.1422	0.1357	0.1303	0.1108	0.0879	0.0675	0.0500
24	0.3434	0.2354	0.1907	0.1656	0.1493	0.1374	0.1286	0.1216	0.1160	0.1113	0.0942	0.0743	0.0567	0.0417
30	0.2929	0.1980	0.1593	0.1377	0.1237	0.1137	0.1061	0.1002	0.0958	0.0921	0.0771	0.0604	0.0457	0.0333
40	0.2370	0.1576	0.1259	0.1082	0.0968	0.0887	0.0827	0.0780	0.0745	0.0713	0.0595	0.0462	0.0347	0.0250
60	0.1737	0.1131	0.0895	0.0765	0.0682	0.0623	0.0583	0.0552	0.0520	0.0497	0.0411	0.0316	0.0234	0.0167
120	0.0998	0.0632	0.0495	0.0419	0.0371	0.0337	0.0312	0.0292	0.0279	0.0266	0.0218	0.0165	0.0120	0.0083
∞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Kanji, Gopal K. 100 Statistical Tests. London : SAGE Publication Ltd., 1993.

k: birey sayısı, V_x : serbestlik derecesi

Birey içi ölçüm sonuçlarının dağılımını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. $p > 0,05$ ise verilerin normal dağılım gösterdiği kabul edildi. Normal dağılım göstermeyen bireylerde uç değerler Box-Plot grafiği ile tespit edildi ve analizden çıkarıldı. Bireyler arası ölçüm sonuç ortalamalarındaki uç değerler Dixon-Reed kriterine göre tespit edilip analizden çıkarıldı (98).

Dixon metodu: Veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır. Dağılımın alt ve üst noktalarındaki uç değerler Dixon formülü ile aranır. Burada dikkat edilmesi gereken sondan üç değer de aynı formülle test edilmesidir. Dixon tarafından önerilen D/R oranına göre karar için kestirim değeri, $1/3$ olarak kabul görmüştür. D değeri, aşırı olduğu test edilen değerle, ona en yakın değer arasındaki farktır. R değeri ise, test edilen gözlemler de dahil, tüm veriler arasındaki aralık değeridir. Bu kurala göre, D değeri R değerinin $1/3$ 'üne eşit veya $1/3$ 'ünden yüksek ise, test edilen veri hesaba alınmaz.

Varyans homojenitesi ve normal dağılım kontrol edildikten sonra, analitik, birey içi ve bireyler arası varyanslar Nested ANOVA kullanılarak analiz edildi. Elde edilen varyansın %95 güven aralığını belirlemek üzere birey sayısına uygun olan ve %2.5-%97.5 arasına denk düşen değerler ki-kare tablosundan (99) alınarak aşağıdaki formülde (X^2 , sağ ve sol) yerine konularak hesaplandı.

$$\frac{(n-1) s^2}{X^2_{sağ}} < \sigma^2 < \frac{(n-1) s^2}{X^2_{sol}}$$

(n-1, serbestlik derecesi; s^2 , varyans)

Birey içi ve bireyler arası varyanslardan, varyasyon katsayıları (coefficients of variation, CV) (SD/ortalama)x100 şeklinde hesaplandı.

RCV, %95 ve %99 için $2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_i^2)^{1/2}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

($2^{1/2}$; ardışık 2 test sonucu olduğu için, z skoru; % 95 olasılık için 1,96 %99 için 2,54, CV_A ; Analitik varyasyon, CV_i ; Birey içi biyolojik varyasyon.)

Bireysellik indeksi, CV_i/CV_G formülü kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 41,3 olan 14 erkek ve yaş ortalaması 40,1 olan 8 kadın olmak üzere toplam 22 gönüllü dahil edildi (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin yaş aralıkları

Cinsiyet	18 – 29 yaş	30 – 39 yaş	40 – 49 yaş	50 – 64 yaş	65 üzeri yaş
Erkek	2	4	4	4	-
Kadın	1	3	3	1	-

Gönüllüler Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu Biyolojik Varyasyon Çalışma Grubu tarafından belirlenmiş dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre değerlendirilmiş ve bu kriterler doğrultusunda analiz edilen laboratuvar testlerine ait veriler aşağıda tabloda (Tablo 10) verilmiştir.

Tablo 10. 22 gönüllüye ait laboratuvar verileri

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	
analit																							
Açlık kan glukozu (mg/dL)	93	96	85	88	74	86	79	85	84	83	90	77	86	97	81	96	85	81	90	69	83	89	
Kreatinin (mg/dL)	0.7	0.8	0.9	0.7	0.7	0.8	1	0.7	0.5	0.9	0.9	0.8	0.8	1	0.7	0.8	0.7	0.8	1.2	1	0.9	0.8	
Kolesterol (mg/dL)	156	102	153	176	197	204	233	221	230	153	224	219	205	186	239	223	200	222	215	229	212	227	
Trigliserit (mg/dL)	98	54	44	73	74	108	155	87	88	81	158	57	65	170	103	111	47	133	72	99	60	93	
GGT (U/L)	29	23	26	15	10	16	40	11	15	32	14	11	17	16	14	60	9	18	16	21	22	14	
ALT (U/L)	17	37	30	11	17	25	36	10	11	19	14	12	27	17	19	33	8	17	23	31	23	13	
AST (U/L)	17	20	19	12	25	29	20	19	20	19	21	20	33	21	24	24	15	18	21	31	26	19	
CK (U/L)	78	75	98	79	156	252	117	192	80	153	157	80	119	161	50	94	54	92	203	399	97	78	
CRP (mg/L)	1.5	1.8	2.8	0.4	0.7	4.1	1.7	1.3	0.9	1.8	1.3	2.3	0.5	0.2	1.1	2.4	0.4	1.5	4.5	0.8	0.4	1.2	
eGFR* mL/min/1.73m ² proteinüri	100	115	92	101	98	113	87	100	143	105	97	84	106	92	92	113	105	107	76	93	109	107	

*eGFR 4 değişkenli MDRD formülü ile hesaplanmıştır. GGT: Gama glutamil transferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin Kinaz, CRP: C-reaktif protein, eGFR: estimated glomerular filtration rate

Kreatinin için;

Tekrarlı ölçüm ve birey içi ölçüm sonuçlarının varyans homojenitesi ve uç değerleri Cochran C testi ile değerlendirildi. Birey içi ölçüm sonuçlarının dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen bireylerde uç değerler Box-Plot grafiği ile tespit edildi ve 7. hastanın 2 ve 3. hafta ölçümleri, 8. hastanın 8. hafta ölçümü, 9. hastanın 8. hafta ölçümü, 11. hastanın 6. hafta ölçümü, 12. hastanın 6. hafta ölçümü ile 19. hastanın 2 ve 3. hafta ölçümleri analiz dışı bırakıldı. Bireyler arası ölçüm sonuç ortalamalarındaki uç değerler Dixon-Reed kriterine göre değerlendirildi ve uç değer olmadığı belirlendi.

Homojen dağılım gösteren veriler üzerinden Nested ANOVA kullanılarak tüm grup için CV_i ve CV_G değerleri hesaplandı.

Beta Trace Protein için;

Tekrarlı ölçüm ve birey içi ölçüm sonuçlarının varyans homojenitesi ve uç değerleri Cochran C testi ile değerlendirildi. 21. hastanın 3. hafta sonucu uç değer olduğu için dışlandı. Birey içi ölçüm sonuçlarının dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. 8. ve 19. hastalarda normal dağılım gözlenmediği için bu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Cochran C testi ile % 95 anlamlılık düzeyinde hesaplanan C değeri (0,13474) hedef tablo değeri (0,13570) ile karşılaştırıldı. $C_{hesap} < C_{tablo}$ bulunması nedeniyle varyansların homojen olduğu kabul edildi. Bireyler arası ölçüm sonuç ortalamalarındaki uç değerler Dixon-Reed kriterine göre değerlendirildi ve uç değer olmadığı belirlendi.

Homojen dağılım gösteren veriler üzerinden Nested ANOVA kullanılarak tüm grup için CV_i ve CV_G değerleri hesaplandı.

Sistatin C için;

Tekrarlı ölçüm ve birey içi ölçüm sonuçlarının varyans homojenitesi ve uç değerleri Cochran C testi ile değerlendirildi. 2. hastanın 2 ve 3. hafta sonuçları ile 20. hastanın 1. hafta sonuçları uç değer olduğu için dışlandı. Birey içi ölçüm sonuçlarının dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi ve normal dağılım gözlemlendi. Cochran C testi ile % 95 anlamlılık düzeyinde hesaplanan C değeri

(0,13339) hedef tablo değeri (0,13570) ile karşılaştırıldı. $C_{hesap} < C_{tablo}$ bulunması nedeniyle varyansların homojen olduğu kabul edildi. Bireyler arası ölçüm sonuç ortalamalarındaki uç değerler Dixon-Reed kriterine göre değerlendirildi ve uç değer olmadığı belirlendi.

Homojen dağılım gösteren veriler üzerinden Nested ANOVA kullanılarak tüm grup için CV_I ve CV_G değerleri hesaplandı.

Tüm analitler için hesaplanan CV_A , CV_I ve CV_G değerleri ile bu veriler kullanılarak elde edilen RCV ve bireysellik indeksleri aşağıda tablolarda (Tablo 11,12 ve 13) verilmiştir.

Tablo 11. Tüm analitler için hesaplanan CV_A , CV_I ve CV_G değerleri

Analit	Denek (n)	Numune(n)	CV_A (%)	CV_I (%)	CV_G (%)
Kreatinin	22	212	5,56 (5,08 – 6,13)*	3,31 (3,02 – 3,68)*	14,50 (11,15 – 20,71)*
Sistatin C	22	217	3,48 (3,18 – 3,84)*	3,15 (2,87 – 3,50)*	12,24 (9,42 – 17,49)*
Beta Trace Protein	20	199	5,37 (4,90 – 5,96)*	9,91 (8,98 – 11,05)*	14,36 (10,92 – 20,97)*

* CV_A , CV_I ve CV_G değerleri için %95 güven aralığında alt ve üst sınırlar. CV_A : analitik varyasyon, CV_I : birey içi biyolojik varyasyon, CV_G : bireyler arası biyolojik varyasyon

Tablo 12. Tüm analitler için RCV % değeri

Analit	Referans Değişim Değeri (RCV)	
	%95 için	%99 için
Kreatinin	17,94	23,25
Sistatin C	13,01	16,86
Beta Trace Protein	31,24	40,48

Tablo 13. Tüm analitler için Bireysellik İndeksi değeri

	Bireysellik İndeksi
Kreatinin	0,23
Sistatin C	0,26
Beta Trace Protein	0,69

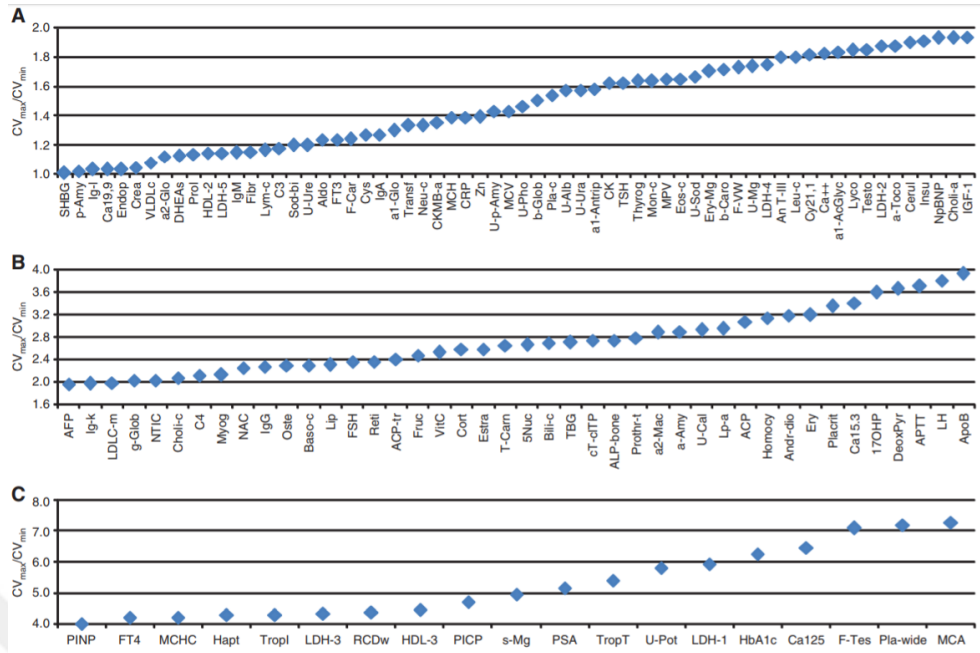
5. TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlarda ölçümü yapılan biyolojik belirteç düzeyleri, insanlarda çok sayıda hastalığın tarama ve teşhisi için değerlendirilmektedir ve bu değerler klinik karar vermede %70'lere varan düzeylerde katkı sağlayabilmektedir (1). Analitik varyasyon ve biyolojik varyasyon; aynı bireyden farklı zamanlarda alınan, ya da farklı bireylerden aynı zamanda alınan numunelerdeki analit konsantrasyonları arasında oluşan farkın en temel iki kaynağıdır (4). Bireyler-arası biyolojik varyasyon (CV_G) ve birey-içi biyolojik varyasyon (CV_i) olmak üzere iki bileşenden oluşan rastgele biyolojik varyasyon, biyolojik varyasyonun en önemli parçasıdır (100).

Yapılan ölçümlerin sayısı, sıklığı, süresi ve toplam değerlendirilen kişi sayısı gibi birçok faktör CV_i hesaplamasını etkileyebilmekte ve birbirinden farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Örneğin, literatürde trigliserid için %2,3 ile %31,9, total kolesterol için %3,2 ile %9,0 arasında değişen CV_i değerleri görülmektedir (101).

Biyolojik varyasyon çalışmaları, uygulaması uzun sürdüğü ve ciddi kaynaklar gerektirdiği için zor çalışmalardır. Bu yüzden, araştırmacılar mevcut verilere ulaşılabilirliği kolaylaştırmak için veri bankası oluşturma ihtiyacı hissetmiş ve buna yönelik veri bankaları oluşturulmaya başlanmıştır (102, 103).

Yayınlanan makaleler; çalışma tasarımı, birey sayısı ve sunum teknikleri açısından farklı kalitede olabilmekte ve bu da veri tabanında bulunan her bir analit için birbirinden farklı CV_i değerlerinin gözlenmesine neden olabilmektedir (Şekil 10).



Şekil 10. Yayın sayısı 2-9 arasında belirlenen her bir analit için maksimum (CV_i max) ve minimum (CV_i min) CV_i arasındaki oran (104).

(A) CV_{max} / CV_{min} 1-2 arasında olan analitler.

(B) CV_{max} / CV_{min} 2-4 arasında olan analitler.

(C) CV_{max} / CV_{min} ile 5-7 arasında olan analitler.

İlk olarak 1999 yılında Ricos ve ark. tarafından biyolojik varyasyon için derleme (105) yapılmış ve 2 yılda bir güncellenen bu veri tabanı en son 2012 yılında güncellenmiş ve sonraki güncellemelerin EFML tarafından yapılacağı bildirilmiştir (106).

Biyolojik varyasyon veri tabanının sekizinci baskısına dahil edilen toplam 358 analitten 202'sine ait veriler tek bir yayından elde edilmiştir. Verilerin 129'unda 2 ile 9, 27'sinde ise on veya daha fazla yayından veriler derlenmiş olup, bu basımdaki bir analit için yayımlanan maksimum yayın sayısı kırk altı yayın ile serum total kolesterol düzeyi için verilmektedir (104).

GFR hesaplanmasında kullanılan kreatinin, sistatin C ve BTP; moleküler yapıları, maliyet etkinlikleri veya biyolojik özellikleri karşılaştırıldığında

birbirlerine göre avantajları ve/veya dezavantajları mevcuttur. Bu üç parametrenin biyolojik varyasyonları açısından da değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

2012 yılında yapılan son güncellemede çalışmamızda yer alan analitlerden SKr için 28; serum sistatin C için 4 yayın bulunmakta iken serum BTP için herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Ayrıca bu üç parametre için Türk toplumuna ait herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada biyolojik varyasyon verilerini elde etmek amacıyla 14 erkek 8 kadın gönüllüden 10 hafta boyunca kan örnekleri topladık ve tek bir analitik oturumda kreatinin, sistatin C ve beta trace protein için her bir örneği çift çalışılarak her bir analite ait sonuçları elde ettik.

Çalışmamız sonucu elde edilen CV_i ve CV_G değerleri ile veri tabanından elde edilen ortalama değerler aşağıdaki tabloda (Tablo 14) gösterilmiştir.

Tablo 14. Serum kreatinin, sistatin C ve Beta Trace Proteinin hesaplanan CV_i ve CV_G değerleri ile veri tabanından elde edilen ortalama değerler

Analit	Biyolojik Varyasyon Veri Tabanı		Çalışma Sonuçlarımız	
	CV_i	CV_G	CV_i	CV_G
Kreatinin	5,95	14,7	3,31	14,50
Sistatin C	5,0	13,0	3,15	12,24
Beta Trace Protein	-	-	9,91	14,36

CV_i : Birey içi biyolojik varyasyon, CV_G : bireyler arası biyolojik varyasyon.

Gowans ve Fraser tarafından 1988 yılında yapılan çalışmada (107) 7 erkek, 8 kadın toplam 15 sağlıklı gönüllüden 4 haftalık periyotlarla 40 hafta boyunca kan örnekleri alınmış ve kreatinin için CV_i ve CV_G değerleri sırasıyla 4,1 ve 14,1 bulunmuştur.

1998 yılında Keevil ve ark. (108) tarafından yapılan 12 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmada kreatinin için CV_i 4,9, CV_G ise 18,2 bulunmuştur.

M. Reinhard ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2009 yılında yayınlanan çalışmada, 20 sağlıklı gönüllüden 8 hafta boyunca kan örnekleri alınmış, çalışma sonucunda kreatinin için CV_i 4,7, CV_G ise 14,4 bulunmuştur (109).

Yapılan bu üç çalışma sonucunda kreatinin için elde edilen CV_I ve CV_G değerleri incelendiğinde, kendi çalışmamızda da benzer sonuçlar elde ettiğimiz görülmektedir. Sonuçlar arasındaki küçük farklılıkların çalışmalara dahil edilen gönüllülerin demografik verilerindeki farklar ve kadın – erkek sayıları arasındaki değişkenlikten kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz. Bilindiği gibi plazma kreatinin konsantrasyonu cinsiyet, yaş, ırk, kas kütlesi gibi bir çok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca yayınlanan eski çalışmaların aksine, biyolojik varyasyon çalışma grubu tarafından yayınlanan kritik kontrol listesi standartlarında bir çalışma tasarımı yaptığımız için elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki bir çok sonuçtan daha düşük ve daha hassas olduğunu düşünüyoruz.

M. Reinhard ve arkadaşları tarafından yapılan aynı çalışmada hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği olan 19 hasta üzerinden kreatinin için CV_I değeri hesaplanmış ve 8,9 bulunmuştur. Bu durum spesifik hastalıklar için biyolojik varyasyon verilerinin türetilmesi ihtiyacını açıkça ortaya koymuştur.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz CV_A , CV_I ve CV_G değerlerini kullanarak kreatinin için RCV ve II değerlerini hesapladık. RCV, bir bireyden farklı zamanlarda elde edilen örneklerin seri ölçümleri yapıldıktan sonra elde edilen değerlerin tamamı referans aralığının içinde ya da dışında olsa bile her bir değer arasındaki farklılığın klinik açıdan öneme sahip olup olmadığının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bireysellik indeksi ise topluma dayalı referans aralıklarının uygunluğunun tespitinde kullanılmaktadır. $II = 0,23$ olduğu için, kreatininin yüksek bireysellik gösterdiğini ve topluma dayalı referans aralıklarının kullanımının yanıltıcı olabileceğini söyleyebiliriz. Bunun yerine hastaların klinik durumunun takibinde, hesapladığımız $RCV = \%17,94$ değerinin kullanılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

SKr ölçümü klinik laboratuvarlarda en çok istenen testlerden birisidir (110). Kreatinin ölçümü, GFH tahmini için kullanılabilir ve böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi ve izlenmesi için kolay, erişilebilir ve uluslararası kabul görmüş bir yöntem sunmaktadır (111). Kullanılan farklı ölçüm metodlarının hesaplanan biyolojik varyasyon verileri üzerinde farklılıklar yaratabileceği düşünülmüş ve bu amaçla Carabone ve ark. (112) tarafından 2017 yılında yapılan çok merkezli bir

çalışmada biyolojik varyasyon verileri iki farklı kreatinin ölçüm yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, kreatinin için CV_i ve CV_G tahminleri, farklı Avrupa ülkelerinden sağlıklı bireylerden oluşan çok uluslu bir grubun serumları kullanılarak elde edilmiştir. Enzimatik ve Jaffe olmak üzere kullanılan iki farklı yöntemde de benzer biyolojik varyasyon verileri elde edilmiştir. Enzimatik yöntem için CV_i ve CV_G sırasıyla 4,4, 17,1 iken Jaffe yönteminde 4,7 ve 19,0 bulunmuştur. Her iki yöntem için elde edilen sonuçlar veri tabanında bulunun tüm çalışmaların ortalamasından daha düşüktür. Ancak çalışma sonucunda Jaffe ve enzimatik yöntemlerde farklı RCV değerleri hesaplanmıştır. Takip eden sonuçların farklı analitik sistemlerden elde edildiği durumlarda, böyle farklılıklar seri sonuçların klinik açıdan yorumlanmasını zorlaştırabilir ve bu farklar eGFR tahminiyle ilgili güven aralıklarını etkileyebilecektir.

1998 yılında Keevil ve ark. (108) tarafından 7 erkek, 5 kadın toplam 12 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan çalışmada sistatin C için CV_i 13,3, CV_G ise 8,1 bulunmuştur. Bu çalışmanın uzun yıllar önce yapılmış olması nedeniyle mevcut gereksinimleri karşılamadığı düşünüyoruz. Bununla birlikte biz çalışma dizaynı ve sürecimizi, Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (EFLM) tarafından kurulan Biyolojik Varyasyon Çalışma Grubu (BVWG) tarafından yayınlanan kritik kontrol değerlendirme listesini göz önüne alınarak planladığımız için daha hassas sonuçlar elde ettiğimizi düşünüyoruz.

Sistatin C için veri tabanında bulunan 4 yayının sonuçları aşağıda tabloda (Tablo 15) verilmiştir.

Tablo 15. Sistatin C için veri tabanında bulunan 4 yayından elde edilen CV_A , CV_i ve CV_G değerleri.

Referans sağlıklı birey sayısı (n)	Bizim Çalışmamız	(108)	(113)	(114)	(115)
CV_A	3,48	8,9	2,5	1,3	-
CV_i	3,15	13,3	4,5	4,5	5,4*
CV_G	12,24	8,1	13,0	-	-

*analitik varyasyon dahil. CV_A : analitik varyasyon, CV_i : birey içi biyolojik varyasyon, CV_G : bireyler arası biyolojik varyasyon.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla veri tabanından alınan sonuçlar karşılaştırıldığında genel olarak bir uyum olduğu görülmüştür. Sonuçlar arasındaki ufak farklılıkların çalışmalara dahil edilen katılımcı sayısı, ölçüm prosedürleri arasındaki farklılıklar gibi nedenlerden kaynaklandığını düşünüyoruz. Sistatin C'ye ait dört çalışmanın sonuçları da nefelometrik ölçüm yöntemiyle elde edildiği için, farklı ölçüm yöntemlerinin, sonuçlar üzerindeki etkisine yönelik herhangi bir değerlendirme yapmak doğru olmayacaktır. Ancak literatürde türbidimetrik ve nefelometrik yöntemle elde edilen sonuçların uyumlu olduğunu gösteren yayın da mevcuttur (116).

Sistatin C için elde edilen CV_A , CV_i ve CV_G değerleri kullanılarak RCV ve II hesapladık. Bireysellik indeksi 0,26, RCV ise %13,01 bulunmuştur.

Sistatin C için hesapladığımız bireysellik indeksi 0,6'dan küçük olduğundan yüksek oranda bireysellik göstermesi nedeniyle anlamlı kabul edilen değişikliklerin belirlenmesinde, popülasyona dayalı referans aralıkların yerine bireye dayalı referans aralıkların veya RCV kullanımının daha yararlı olacağını düşünüyoruz.

BTP için veri tabanında bugüne kadar yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmayla biyolojik varyasyon veri tabanına dahil edilmek üzere BTP için ilk sonuçları elde etmiş olduk. Çalışmamız sonucunda BTP için CV_i değeri 9,91, CV_G ise 14,36 bulunmuştur. Değerlerin birbirine yakın bulunması molekülün önemli ölçüde doğal varyasyona uğramadığı ve belirgin bireysel özellik taşımadığı şeklinde yorumlanabilir.

BTP'nin diğere parametrelere göre daha fazla biyolojik varyasyona sahip olması vücut sıvılarındaki (beyin omurilik sıvısı, seminal plazma, plazma ve idrar gibi) dağılımının geniş olmasının yanı sıra beyin, retina, melanositler, kalp ve böbrekler gibi birçok dokudan sentezlenmesi olabilir (117). Tiroid fonksiyon bozuklukları, hepatik fonksiyon bozuklukları, enfeksiyon gibi bir çok patolojik durumdan etkilendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yarı ömrünün kısa olması bu parametrenin dinamik olduğunun bir göstergesi olup, gözlenen yüksek varyasyonun nedeni olabileceğini düşündürdü. BTP'nin fizyolojik özelliklerinin yanı sıra analitik varyasyon yaratabilecek özellikleri de mevcut olabilir. BTP ile aynı reaksiyonu katalizleseler de, katalitik özellikleri, aminoasit sekansları, evrimsel kökeni, hücresel lokalizasyonu gibi farklılıklara sahip ikinci bir prostaglandin D sentaz alt tipinin olması sonuçlardaki yüksek değişkenliğin bir kaynağı olabilir (117). Elde edilen sonuçların doğrulanabilmesi için fizyolojik ve analitik özelliklerinin detaylandırılarak bu parametre için daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

Birçok analitin anlamlı bireysellik göstermesi nedeniyle kişilerin sağlık durumlarındaki değişikliklerin değerlendirilmesinde biyolojik varyasyon verilerinin kullanılması yararlı olacaktır. Biz çalışmamızda BTP için RCV'yi % 31,24, bireysellik indeksini ise 0,69 bulduk. Bu bulgular bize BTP düzeyindeki değişimi yorumlamak için mevcut kit ile ölçümlerde topluma dayalı referans aralıkların kullanılabilmesini göstermiş olsa da BTP için kullanılan referans aralıklar bireydeki anormal değişimlere hassas olacağından hasta takibinde RCV değerleri kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda önemli değişiklikleri önceden saptayabilmek amacıyla, RCV'nin hesaplanmasında kullanılan CV_i'nin spesifik hastalığa sahip bireylerde de belirlenmesinin daha uygun olacağı ifade edilmiştir (118). Sistatin C'nin biyolojik varyasyonu, sağlıklı bireylere göre böbrek yetmezliği olan bir popülasyonda çok daha az araştırılmıştır. GFR düzeyleri normal ile ılımlı bozukluk arasında değişen 29 Tip 1 diyabetli hastanın dahil edildiği bir çalışmada SK_r ve serum sistatin C'nin CV_i değerleri birbirine benzer bulunmuştur (sistatin C % 8,9, kreatinin % 9,9) (119).

Daha önce yapılmış iki çalışmada, böbrek nakli sonrası 20 çocuk ve böbrek ve/veya karaciğer transplantasyonu sonrası 30 erişkinde serum sistatin C ve kreatinin için CV_i araştırılmıştır. Her iki çalışmada da ortalama CV_i değerleri sistatin C'de kreatinine göre daha yüksek bulunmuştur (sistatin C % 16,0, kreatinin % 8,9) (120, 121). Hasta grubunda daha yüksek varyasyon gözlenmesinin, muhtemelen hidrasyon durumu, minör hastalık gibi GFR'yi etkileyen nedenlerle açıklanabileceği söylenmiştir. Ancak çalışma döneminde GFR'yi altın standart yöntemle ölçemediklerinden bu iki biyobelirteçten hangisinin GFR'de ki değişiklikleri daha doğru yansıttığına yönelik bir bulgu elde edilememiştir.

Yapılan çalışmalar sonucunda kreatinin ile karşılaştırıldığında, sistatin C, sağlıklı bireylerde veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek fonksiyonunun seri olarak izlenmesine yönelik herhangi bir avantaj sağlamamıştır. Bununla birlikte, sistatin C, muhtemelen değişen kas kütlesi olan (yani, uzun süreli immobilizasyon, kas hastalığı veya felç olan hastalar ve çocuklar) durumlarda böbrek fonksiyonlarının seri olarak izlenmesi açısından daha avantajlı bir parametredir. Ancak hem kreatinin hem de sistatin C için bulduğumuz 0,6'dan küçük II değeri, her iki parametrenin de yüksek bireysellik gösterdiği sonucunu desteklemektedir.

Bundan sonra yapılacak çalışmalar, EFLM Biyolojik varyasyon çalışma grubu tarafından belirlenen standartlara uygun olarak yapılırsa elde edilen sonuçları birbiriyle kıyaslamak daha kolay olacaktır.

6. SONUÇLAR

Veri tabanındaki mevcut verilerin Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu Biyolojik Varyasyon Çalışma Grubu tarafından belirlenen yeni kriterlere göre güncellenmesi ihtiyacını göz önüne alarak bu çalışmayı planladık.

Çalışmamızın BTP için literatürde daha önce yapılmış herhangi bir çalışma olmaması nedeniyle bundan sonraki çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünüyoruz. Ayrıca uluslararası literatürde kreatinin, sistatin C ve BTP'nin bir arada değerlendirildiği bir çalışma da bulunmamaktadır. Türk popülasyonu açısından değerlendirdiğimizde de araştırmamız bu üç parametrenin bir arada değerlendirildiği ilk çalışma olma niteliğindedir.

Tıbbi laboratuvarlar olarak ürettiğimiz sonuçlar hastaların klinik seyrini değerlendirirken klinisyenler için önemli bir yol gösterici olabilir. Hastaların tanı, tedavi ve takibini içeren süreci doğru yönetebilmek için biyolojik varyasyon verilerinin rutin hizmet veren tüm laboratuvarlarda kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Sadece biyolojik varyasyon verileri değil, bu veriler kullanılarak hesaplanan bir bireyden farklı zamanlarda elde edilen örneklerin seri ölçümleri yapıldıktan sonra elde edilen değerlerin tamamı referans aralığının içinde ya da dışında olsa bile her bir değer arasındaki farklılığın klinik açıdan öneme sahip olup olmadığının belirlenmesinde kullanılan RCV ve topluma dayalı referans aralıklarının uygunluğunun tespitinde kullanılan II'nin de yakın gelecekte laboratuvar pratiğine girebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Monach PA. Repeating tests: different role in research studies and clinical medicine. *Biomark Med* 2012;6:691-703.
2. Smith HW. Diseases of the kidney and urinary tract. In: *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York: Oxford Univ Pr; 1951:836-87.
3. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1990;38:167-84.
4. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts. *ClinicalChem.* 1992;38:1933-53.
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
6. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al: Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med* 2013;369:932–943.
7. Hoffmann A, Nimtz M, Conradt HS. Molecular characterization of beta-trace protein in human serum and urine: a potential diagnostic marker for renal diseases. *Glycobiology* 1997;7:499–506.
8. Priem F, Althaus H, Birnbaum M, et al. Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. *ClinChem* 1999;45:567–8.
9. Pöge U, Gerhardt TM, Stoffel-Wagner B, et al. beta-Trace protein is an alternative marker for glomerular filtration rate in renal transplantation patients. *ClinChem* 2005;51:1531–3.
10. William A. Bartlett , Federica Braga, Anna Carobene, Abdurrahman Coşkun, Richard Prusa, Pilar Fernandez-Calle, et al. on behalf of The Biological Variation Working Group, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). A checklist for critical appraisal of studies of biological variation. DOI 10.1515/cclm-2014-1127.
11. Carobene A, Strollo M, Jonker N, Barla G, Bartlett WA, Sandberg S, et al. Biological Variation Working Group, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new Project under

taken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. ClinChemLabMed. 2016;54(10):1599-608.

12. Hallworth MJ. The '70% claim': what is the evidence base? Ann Clin Biochem 2011;48:487-8.
13. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. Ann Clin Biochem 2010;47:101-10.
14. Laposata M, Dighe A. "Pre-pre" and "post-post" analytical error: high incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. Clin Chem Lab Med 2007;45:712-9.
15. Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, Plebani M. Preanalytical variability: the darkside of the moon in laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2006; 44 (4):358-65.
16. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med 2006;44:750-9.
17. Young SD, Birmes WE. Preanalytical variables and biological variation. In: Burtis AC, Ashwood RE, Burns AD, eds. Tietz textbook of Clinical Chemistry and molecular diagnostics. Fourth ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2006;449-523.
18. Wolcott J, Schwartz A, Goodman C eds. Quality and the Total Testing Process. Laboratory Medicine a National Status Report. 2008;139-195.
19. Güner G, Tuncel P, Örmən M. Preanalitik evrede kalite yönetimi. In: Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay ZF (Ed). Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2000;139-49.
20. Young DS. Conveying the importance of the preanalytical phase. Clin Chem Lab Med 2003;41:884-7.
21. Burnett D. Understanding accreditation in laboratory medicine. London: ACB Venture Publications, 1996.
22. Aslan D (editör). Kalite Yönetimi içinde: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, 5.baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara 2005;285-97.

23. Brooks Z. Performance-driven quality control. Washington, DC: AACC Press, 2001.
24. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Türk Biyokimya Derneği.
25. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27:409-437.
26. Fraser Callum G. Practice, Biological Variation: From Principals to Practice. 2001. Washington, DC: AACC.
27. Coşkun A. Teoriden Pratiğe Biyolojik Varyasyon. TBD Biyolojik varyasyon ve uygulamaları kursu.19 Mayıs 2016. Adana.
28. Haklar G. Biyolojik Varyasyonlar. KBUD Preanalitik Evre 2014 Sempozyumu. 21-22 Mart 2014. Abant.
29. Wilding P, Rollason JG, Robinson D. Pattern of change for various biochemical constituents detected in well-population screening. *Clin Chem Acta* 1972;41:375-87.
30. Aslan D (editör). Örnek toplama ve Analiz öncesi değişkenler. İçinde: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, 5.baskıdan çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara 2005;49-54.
31. Meites S. Pediatric clinical chemistry reference (normal) values, 3rd ed. Washington, DC: AACC Press, 1989.
32. Faulkner WR, Meites S, editors. Geriatric clinical chemistry reference values. Washington, DC: AACC Press, 1994.
33. Fraser CG. Inherent biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(7):758-64.
34. Satish C. Kalhan, Arnab Ghosh. Dietary iron, circadian clock, and hepatic gluconeogenesis. *Diabetes* 2015;64:1091-3.
35. Sturgess I, Thomas SH, Pennell DJ, Mitchell D, Croft DN. Diürnal variation in TSH and free thyroid hormones in patients on thyroxine replacement. *Açta Endocrinol (Copenh).* 1989;121(5):674-6.
36. Eriksson L, Eden S, Holst J, Lindstedt G, Von Schoultz B. Diürnal variations in thyrotropin, prolactin and cortisol during human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;27(2):78-83.

37. Stokes PE, Sikes CR, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in affective disorders, *Psychopharmacology, The third generation of progress*, H Meltzer (Ed), New York, Raven Press, 1987;589-607.
38. Young DS: *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 2nd edition, Washington, DC, AAAC Press, 1997.
39. Jameson J.L. (2013). *Harrison endokrinoloji: Çeviri editörü: Akçay T. Ayaz O. Parlakkılıç O. Nobel Tıp Kitabevi*. 2013. S:237-239.
40. Fenkci, İ.V. (2012). Üreme sağlığı ve üremeye yardımcı tedaviler. İçinde Fenkci, S.M. (Ed.), *Hormonlar ve nöroendokrinoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 5-22.
41. Davis, S.R., Guay, A.T., Shifren, J.L. ve Mazer, N.A. (2004). Endocrine aspects of female sexual dysfunction. *The Journal of Sex Medicine*, 1,82-86.
42. Akande, A.A., Adeyinka, O. A. (2005). Serum malondialdehyde levels during menstrual cycle. *African Journal of Biotechnology* 4 (11),1297-1299.
43. Stamp TCB, Round J.M. Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxyvitamin D. *Nature* 1974;247:563-5.
44. Buxtorf JC, Baudet MF, Martin C, Richard JL, Jacotot B. Seasonal variations of serum lipids and apoproteins. *Ann Nutr Metab* 1988;32:68-74.
45. Young DS. Biological variability. In: Brown SS, Mitchell FL, Young DS. *Effects of pre-analytical variables on clinical laboratory tests*. Washington, DC; AACC Press, 1993.
46. Caudill SP, Boone DJ. Analytical variance and definition of a reference change as a function of calcium concentration. *Clin Chem* 1986;32:308-13.
47. Schmeider AJ. Some thoughts on normal, or standard, values in clinical medicine. *Pediatrics* 1960;26:973-84.
48. Siest G. Study of reference values and biological variation: a necessity and a model for Pretentive Medicine Centers. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(7):810-6.
49. Skendzell LP, Barnett RN, Platt R. Medically useful criteria for analytic performance of laboratory tests. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 200-5.
50. Fraser CG. Data on biological variation; essential prerequisites for introducing new procedures. *Clin Chem* 1994;40:1671-1673.

51. Ross SM. and Fraser CG. Biological variation of cardiac markers: analytical and clinical considerations. *Ann Clin Biochem* 1998;35:80-84.
52. Zweig MH, Robertson EA. Why we need better test evaluations. *Clin Chem* 1982;28:1272-1276.
53. Fraser CG, et al. Proposals for setting general applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem* 1997;34:8-12.
54. Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline (Third Edition). CLSI C24-A3. Wayne, Pennsylvania: s.n. 2006; Vol. 26, No.25.
55. Carl A. Burtis, PhD; Edward R. Ashwood, M.D. and David E. Bruns, MD (Ed.). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics*(5th Edition). USA.: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.2012;Chapter 8.
56. Öztürk G.Ö. Biyolojik Varyasyonun Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı. TBD Biyolojik varyasyon ve uygulamaları kursu.19 Mayıs 2016. Adana.
57. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into sub-groups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990;36:265-270.
58. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983;29:25-30.
59. Fraser CG. Reference change values: the way forward in monitoring. *Ann Clin Biochem* 2009;46:264-5.
60. Cooper G, DeJonge N, Ehrmeyer S, et al. Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:793-802.
61. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-3370.
62. Menta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2178-2187.
63. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl* 2012; 2; doi:10.1038.
64. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and

information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:204–212.

65. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, et al. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1992-1994.
66. Mentha RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;156:32-38.
67. S Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1947;1:427–432.
68. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum Sstatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate *Clin Chem* 1994;40:1921-1926.
69. Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria. *J Intensive Care Med* 2007;22(4):187-931.
70. Akpolat T, Danacı M. Böbrek hastalıklarında tanı yöntemleri. İn: Akpolat T, Utas C, Süleymanlar G, editorler. *Nefroloji el kitabı*. 3üncü baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 1996;22-45.
71. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma sistatin C determinations in healthy elderly population *Arch Gerontol Geriatr* 1999;29:75-94.
72. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi*. Ankara 2003.
73. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate *Postgrad Med* 2001;110:55- 62.
74. Silkensen, J.R., Bertram, L.K. Laboratory assesment of kidney disease. “Brenner and Rector’s *The Kidney*” Volume 1, (Ed. B.M. Brenner)’de 7 th Edition, Saunders, Elsevier, 2004, s.1107-20.
75. Davenport, A. Clinical investigaion of renal disease. “*Oxford Textbook of Medicine*” Vol. 3 (Ed. WA David, M.C. Timothy, D.F. John ve B.J. Edward)’ de, 4 th Edition, Oxford University Press, New York-Oxford, 2003, s. 238-9.

76. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights in to old concepts Clin. Chem 1992;38:1933-1935.
77. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 785-792.
78. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999;130(6):461-70.
79. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics 1996;58(2):259-63.
80. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, et al. Beta trace protein, cystatin C, beta(2)-microglobulin and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. Clin Chem 2002; 48:729-736.
81. Grubb AO. Cystatin C for GFR Adr Clin Chem 2001;35:53- 59.
82. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?, Clin Chem 2002;48:699-707.
83. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. Clin Biochem 2005;38:1-8.
84. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function– review Clin Chem Lab Med 1999;37:389-395.
85. Herget-Rosenthal S, Margraff G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004; 66:1115-1122.
86. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate Clin Chem 1998;1535-1539.
87. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty four hour variations of cystatin C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. Clin Chim Acta 2000; 291(1):89-95.

88. Ma YC, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements. *Kidney Int* 2007; 72:1535-1542.
89. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:387-394.
90. Bokenkamp A, Franke I, Schlieber M, Duker G, Schmitt J, Buderus S, et al. Beta-trace protein-a marker of kidney function in children: 'Original research communication-clinical investigation'. *Clin Biochem* 2007;40:969-975.
91. Vynicker LL, Flore KM, Delanghe SE, Delanghe JR. Urinary beta-trace protein as a new renal tubular marker. *Clin Chem* 2009;55:1241-1243.
92. Pöge U, Gerhardt TM, Stoffel-Wagner B, Palmedo H, Klehr HU, Sauerbruch T, et al. Beta trace protein is an alternative marker for glomerular filtration rate in renal transplantation patients. *Clin Chem* 2005;51:1531-3.
93. Spanaus KS, Kollerits B, Ritz E, Hersberger M, Kronenberg F, von Eckardstein A. Serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein in diagnostic staging and predicting progression of primary non-diabetic chronic kidney disease. *Clin Chem* 2010;56:740-749.
94. Biological Variation Working Group established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Available from: <http://efccclm.eu/index.php/wg-biological-variation.html>. Erişim tarihi 13.08.2018.
95. Roraas T, Hyltoft Petersen P, Sandberg S. CIs and power calculation for within-person biological variation: effect of analytical imprecision, number of replicates, number of samples, and numbers of individuals. *Clin Chem* 2012;58:1306-13.
96. Cochran, W.S. (1941). The distribution of the largest of a set of estimated variances as a fraction of their total. *Ann Eugen* 11:47-51.
97. Kanji, Gopal K. 100 Statistical Tests. London: SAGE Publication Ltd. 1993.
98. Reed, A.H. Henry, R.J. Mason, W.B. (1971). Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem*, 17(4):275-84.
99. <https://www.socscistatistics.com/pvalues/chidistribution.aspx>. Erişim tarihi 22.10.2018

- 100.** Simundic AM, Kackov S, Miler M, Fraser CG and Petersen PH. Terms and Symbols Used in Studies on Biological Variation: The Need for Harmonization. *Clin Chem.* 2015;61:438-9.
- 101.** Jay Smith, Gerald R. Cooper, Gary L. Myers, and Eric J. Sampson. Biological Variability in Concentrations of Serum Lipids: Sources of Variation among Results from Published Studies and Composite Predicted Values. *Clin. Chem.* 39/6,1012-1022(1993).
- 102.** Fraser CG. Biological variation in clinical chemistry. An update: collated data, 1988–1991. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:916–23.
- 103.** Sebastián-Gámbaro MA, Lirón-Hernández FJ, Fuentes-Arderiu X. Intra- and inter-individual biological variability data bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:845–52.
- 104.** Perich C, Minchinela J, Ricós C, Fernández-Calle P, Alvarez V, Doménech MV, et al/ Biological variation database: structure and criteria used for generation and update. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(2):299–305.
- 105.** Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59:491-500.
- 106.** Minchinela J, Ricós C, Perich C, Fernández-Calle P, Alvarez V, Domenech M. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2012 update. <http://www.westgard.com/biodatabase-2012-update.htm>. Erişim tarihi: 14.10.2018.
- 107.** Elizabeth M S Gowans and Callum G Fraser. Biological variation of serum and urine creatinine and creatinine clearance: ramifications for interpretation of results and patient care. *Ann Clin Biochem* 1988;25:259-263.
- 108.** Brian G. Keevil, Eric S. Kilpatrick, Simon P. Nichols, and Paul W. Maylor. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry* 44:7:1535–1539 (1998).
- 109.** Mark Reinhard, Erland J. Erlandsen & Else Randers. Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* Vol. 69, No. 8, December 2009, 831–836.

- 110.**National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.
- 111.**Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12.
- 112.**Carobene A, Marino I, Coşkun A, Serteser M, Ünsal İ, Guerra E, et al. on behalf of the European Biological Variation Study of the EFLM Working Group on Biological Variation. The EuBIVAS Project: Within- and Between-Subject Biological Variation Data for Serum Creatinine Using Enzymatic and Alkaline Picrate Methods and Implications for Monitoring. *Clinical Chemistry* 63:9:1527–1536 (2017).
- 113.**Bandaranayake N, A nkrah-Tetteh T, Wijeratne S, Swaminathan R. Intra-individual variation in creatinine and cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1237–9.
- 114.**Delanaye P, Cavalier E, Depas G, Chapelle JP, Krzesinski JM. New data on the intraindividual variation of cystatin C. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c246–8.
- 115.**Toffaletti JG, M cDonnell EH. Variation of serum creatinine, cystatin C, and creatinine clearance tests in persons with normal renal function. *Clin Chim Acta* 2008;395:115–9.
- 116.**Toprak AE, Kınaş BE, Uras AR. Serum sistatin c analizinde türbidimetrik yöntemin performans değerlendirmesi ve nefelometrik yöntemle karşılaştırılması. *Turk J Biochem*, 2013;38(3);238–242.
- 117.**Orenes-Piñero , Manzano-Fernández S, López-Cuenca Á, Marín F, Valdés M, Januzzi JL. β -Trace protein: from GFR marker to cardiovascular risk predictor. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 May;8(5):873-81.
- 118.**Rico's C, Iglesias N, Garcí'a-Lario JV, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem* 2007;44:357–66.
- 119.**Tan GD, L ewis AV, James TJ, A ltmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in

type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care* 2002;25:2004–9.

120.Podracka L, Feber J, Lepage N, Filler G. Intra-individual variation of cystatin C and creatinine in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005;9:28–32.

121.Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1991–6.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Anıl BAYSOY

Doğum yeri ve tarihi: İncirliova/ AYDIN 18.08.1986

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Bilgileri: anil_b09@hotmail.com

anil.baysoy@saglik.gov.tr

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitim

2005 – 2009 Ege Üniversitesi Fen Fakültesi
Kimya Bölümü

2000 – 2004 Aydın Süleyman Demirel Anadolu Lisesi

III. Ünvanlar

2014 – 2018 Asistan

IV. Mesleki deneyimi

2014-2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma
Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü

V. Üye olduğu bilimsel kuruluşlar

Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği

Türk Biyokimya Derneği

9. EKLER

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bahar Mh. Saim Çıkrıkçı Cad. No:59 Bozyaka/İZMİR
	TELEFON	0232 250 50 50 – 6006 / 4481
	FAKS	0232 261 44 44
	E-POSTA	etikkurulbozyaka@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Glomerüler filtrasyon parametrelerinin biyolojik varyasyonu: Kreatinin, Sistatin C, Beya Trace Protein			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/ SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	İnanç KARAKOYUN			
	KOORDİNATÖR/ SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/ SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ İzmir Tepecik EAH. Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz Metadolojik araştırma				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24/08/2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	24/08/2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	PLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 4	Tarih: 11.10.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına , ilgili birimlerden onay alındıktan sonra çalışmaya başlanılmasına toplantıda katılan etik kurul üyelerinin oybirliği tan-sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.							

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Mehmet Yıldırım

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Mehmet Yıldırım	Genel Cerrahi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Enver Vardar	Patoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Taciser Kaya	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmet Parlak	Acil Tıp	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Taşkın Altay	Ortopedi	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Gonca Dalkurt Mola	Fizyoloji	Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Selma Tosun	Hukukçu	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Müeyesser Keskiner	Eczacı	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Abdullah Murat Mete	Sivil, Kütüphane Müdürü	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Arif Yüksel	Dahiliye	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. İsmail Yılmaz	Farmakoloji	SBÜ İzmir Bozyaka EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma