



T.C.  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PREANALİTİK DEĞİŞKEN OLARAK LİTYUM, SALİSİLAT VE  
PARASETAMOL İÇERİKLİ İLAÇ KULLANIMININ BİYOKİMYASAL  
ANALİZ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İLAYDA TAŞCI

GİRESUN-2018



**T.C.  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**PREANALİTİK DEĞİŞKEN OLARAK LİTYUM, SALİSİLAT VE  
PARASETAMOL İÇERİKLİ İLAÇ KULLANIMININ BİYOKİMYASAL  
ANALİZ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İLAYDA TAŞCI**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. MURAT USTA**

**GİRESUN-2018**



T.C.  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TEZ SAVUNMA KABUL FORMU

08/02/2018

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

**Öğrencinin****Adı ve Soyadı:** İlayda TAŞCI**Öğrenci Numarası:** 20142201003**Anabilim Dalı:** Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**Programı:** Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programı**Telefon:** 0546 6288068**E-posta:** ilaydaglr@gmail.com

Yukarıda kimlik bilgileri verilen öğrenci tarafından Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin 36. maddesi gereğince hazırlanan PREANALİTİK DEĞİŞKEN OLARAK LİTYUM, SALİSİLAT VE PARASETAMOL İÇERİKLİ İLAÇ KULLANIMININ BİYOKİMYASAL ANALİZ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ adlı tez tarafımdan kontrol edilmiş ve jüri önünde savunmak üzere kabul edilmiştir. Ek olarak bu tez Giresun Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından SAĞ-BAP-C-200515-01 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Danışmanın  
Doç.Dr. Murat USTA

**Ekler:** 6 Adet Tez Çalışması (Spiralli)**Önerilen Jüri Üyeleri**

- (Asıl) 1) Prof.Dr. Sembol YILDIRMAK  
2) Prof. Dr. Tefik NOYAN  
3) Doç.Dr. Murat USTA

- (Yedek) 1) Doç.Dr. Ayşegül ÇEBİ  
2) Doç.Dr. Bahattin AVCI

Anabilim Dalı Başkanı  
Prof.Dr. Sembol YILDIRMAK

**T.C.**  
**GİRESUN ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

İlayda TAŞCI tarafından Doç.Dr. Murat USTA danışmalığında hazırlanan PREANALİTİK DEĞİŞKEN OLARAK LİTYUM, SALİSİLAT VE PARASETAMOL İÇERİKLİ İLAÇ KULLANIMININ BİYOKİMYASAL ANALİZ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 13/03/2018 tarihinde yapılan sınav ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof.Dr. SEMBOL YILDIRMAK  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ



Üye: Prof.Dr. TEVFİK NOYAN  
ORDU ÜNİVERSİTESİ



Üye: Doç.Dr. MURAT USTA  
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ



**ONAY**

Giresun Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından SAĞ-BAP-C-200515-01 numaralı proje olarak desteklenen bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılan jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

13 / 03 / 2018

**Doç.Dr. AYŞEGÜL ÇEBİ**  
**Giresun Üniversitesi**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**



## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.



**İlayda TAŞCI**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince her konuda desteklerini gördüğüm, bu çalışmayı yapabilmem için gerekli olanakları sağlayan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, değerli tez danışmanım Doç. Dr. Murat USTA' ya,

Yüksek lisans eğitimime ve tez çalışmama, bilgi ve tecrübeleri ile katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Hicri KÖSEOĞLU ve Uzm. Dr. Tuna SEMERCİ' ye,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerini aktaran ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK ve Doç. Dr. Ayşegül ÇEBİ' ye,

Yüksek lisans eğitimime birlikte başladığım, sevgili arkadaşlarım Memnune AYDINHAN ve Sevilay KABLAN YILDIZ' a,

Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı konusunda bilgi birikimlerinden yararlandığım sevgili arkadaşlarım Zeynep BALKAN, Nalan ERİÇOK ve Demet AKA' ya,

Laboratuvar ölçümlerinde yardımlarından dolayı Giresun Üniversitesi Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Bu süreçte ve hayatımın her anında sevgisini ve desteğini eksik etmeyen çok sevdiğim eşim Enis TAŞCI' ya,

Bugünlere gelmemde ellerinden gelen maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen, emeklerini asla ödeyemeyeceğim sevgili babam Şevket GÜLER ve annem Nuriye GÜLER' e,

Manevi desteğiyle hep yanımda olan ve beni her daim tamamlayan canım kardeşim Zeynep GÜLER AYHAN' a ve sevgili eşi kardeşim Kerim AYHAN' a,

Çalışmalarım süresince ve her daim manevi desteklerini hissettiğim sevgili kayınvalidem Melahat TAŞCI, kayınpederim Celal TAŞCI ve kardeşim Merve TAŞCI' ya en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Ayrıca SAĞ-BAP-C-200515-01 numaralı proje ile tezimin yürütülmesinde maddi olanak sağlayan Giresun Üniversitesi BAP koordinatörlüğüne teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET .....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Laboratuvar Analizlerinde İnterferanslar.....	3
2.1.1. Spektrofotometrik Yöntemlerde İnterferanslar.....	3
2.1.1.1. Spektral İnterferanslar.....	5
2.1.1.1.1. Absorbans .....	5
2.1.1.1.2. Türbidite .....	5
2.1.1.1.3. Spektral İnterferanslara Yönelik Uygulamalar .....	6
2.1.1.1.3.1. Numune Körü .....	6
2.1.1.1.3.2. Kinetik Okuma .....	6
2.1.1.1.3.3. Bikromatik Analiz .....	7
2.1.1.1.3.4. Dilüsyon .....	7
2.1.1.2. Kimyasal İnterferanslar .....	8
2.1.2. İmmünokimyasal Metotlarda İnterferanslar .....	8
2.1.2.1. Numunede Ölçüm Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler .....	9
2.1.2.1.1. Numune Toplama ve Numune Tipi .....	9
2.1.2.1.2. Hemoliz, Lipemi ve İkter .....	10
2.1.2.1.3. Carryover .....	10
2.1.2.2. Antikor Bağlanmasıda Meydana Gelen Değişiklikler .....	11
2.1.2.2.1. Heterofilik Antikorlar .....	11
2.1.2.2.2. İnsan Anti-Hayvan Antikorları .....	11
2.1.2.2.3. Oto-analit Antikorlar .....	12
2.1.2.2.4. Yüksek Doz Hook Etkisi .....	12
2.1.2.2.5. Diğer Proteinler .....	12
2.1.2.3. İmmunoassaydeki Antikor İnterferanslarını Azaltmak İçin Teknikler.....	12

2.2.	Terapötik İlaç İzleminde İnterferanslar .....	13
2.2.1.	Lityum Karbonat.....	14
2.2.2.	Parasetamol.....	14
2.2.3.	Asetilsalisilik Asit.....	15
2.3.	Analitik İnterferansların Değerlendirilmesi.....	16
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1.	Serum Materyali'nin Hazırlanması .....	17
3.2.	Kullanılan İlaçlar ve Kimyasallar .....	17
3.3.	Çözeltilerin Hazırlanması.....	17
3.4.	Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler .....	19
3.5.	Testler ve Metotlar.....	19
3.6.	İnterferans'ın İstatistiksel Değerlendirilmesi .....	20
3.7.	Proje Desteği ve Etik Kurul .....	21
4.	BULGULAR.....	22
5.	TARTIŞMA .....	30
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	36
	KAYNAKLAR .....	37
	EKLER .....	44
	ÖZGEÇMİŞ.....	45



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Bazı parametreler için kimyasal interferans örnekleri (Kaplan ve Pesce, 1996).....	8
<b>Tablo 3.1.</b> Lityum karbonat, parasetamol, asetilsalisilik asit ve sodyum karbonat için belirlenen subterapötik, terapötik ve toksik dozlar ve bu dozlara uygun hazırlanan çözeltiler.....	18
<b>Tablo 3.2.</b> Değerlendirilen 21 laboratuvar parametresi ve ölçüm prensipleri.....	19
<b>Tablo 4.1.</b> Spektrofotometrik metotlarla ölçülen on altı biyokimya parametresi ve immunoassay metotlarla ölçülen diğer beş parametre için yapılan gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmalarından elde edilen sonuçlar .....	23
<b>Tablo 4.2.</b> $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ' ın subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (% $\text{TE}_{\text{Test}}$ ) ve %TEa değerleri.....	24
<b>Tablo 4.3.</b> Parasetamol' ün subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (% $\text{TE}_{\text{Test}}$ ) ve %TEa değerleri .....	25
<b>Tablo 4.4.</b> Asetilsalisilik asidin subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (% $\text{TE}_{\text{Test}}$ ) ve %TEa değerleri .....	26
<b>Tablo 4.5.</b> $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ' ın subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (% $\text{TE}_{\text{Test}}$ ) ve %TEa değerleri .....	27
<b>Tablo 4.6.</b> Toksik dozlarında FT3 ve FT4 ölçümlerinde pozitif in vitro interferansları saptanan asetilsalisilik asit için interferansların CLSI' nün EP7 A2 kılavuzunda bildirilen %99 güven aralıklarında değerlendirilmesi .....	28

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 2.1.** Absorbans ve % transmittans değerlerine karşı rölatif absorbans hata değerleri. Minimum rölatif hata 0,434' lük absorbans değerine karşılık gelen %36,8' lik % transmittans değerinde saptanmıştır (Kaplan ve Pesce, 1996). ..... 4
- Şekil 2.2.** Soldaki eğri kolorimetrik reaksiyon için zamana bağlı absorbans değişimini göstermektedir. Sağdaki standart eğri soldaki eğrideki ok 1 ve 2 arasındaki zamana bağlı absorbansın farkının farklı konsantrasyon değerlerine karşı değişimini göstermektedir (Kaplan ve Pesce, 1996). ..... 7
- Şekil 4.1.** 3 farklı ilacın subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında FT3 (A) ve FT4 (B) için belirlenen in vitro interferanslar. % Interferanslar %90 güven aralığında gösterilmiştir. .... 29

## KISALTMALAR

MW: Molekül ağırlık

IFCC: The International Federation of Clinical Chemistry

NIH: The National Institutes of Health

NCEP: The National Cholesterol Education Program

ECLIA: Electrochemiluminescence immunoassay

CLSI: Clinical & Laboratory Standards Institute

CLIA '88: Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988

HBR: Heterofil Blokan Reaktifi

IIR: İmmünoglobulin İnhibitör Reaktif

MAB33: Mouse Monoclonal Antibody 33

Poly MAB33: Polymeric Mouse Monoclonal Antibody 33

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

GGT: Gama glutamil transferaz

HDL: High Density Lipoprotein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

ALP: Alkalen fosfataz

LDH: Laktat dehidrojenaz

CK: Kreatin Kinaz

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

fT3: Serbest triiodotironin

fT4: Serbest tiroksin

T3: Triiodotironin

T4: Tiroksin veya Tetraiyodotironin

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

EDTA: Etilen Diamin Tetra Asetik asit

Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: Lityum Karbonat

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: Sodyum Karbonat

IgE: İmmünoglobulin E

IgM: İmmünoglobulin M

IgG: İmmünoglobulin G

IgA: İmmünoglobulin A

UV: Ultraviyole  
PEG: Polietilen Glikol  
NADH: Nikotinamid Adenin Dinükleotit  
RCV: Reference Change Value (Referans değişim değeri)  
NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards  
LoQ: Limit of Quantitation  
hCG: Human Chorionic Gonadotropin  
HPLC: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)  
Fc: Fragment crystallizable  
Fab: Fragment antigen binding  
RF: Romatoid Faktör  
HCV: Hepatit C Virüs  
HAAA: Human anti-animal antibodies (İnsan anti-hayvan antikorları)  
HAMA: Human anti-mouse antibodies (İnsan anti-fare antikorları)  
PRL: Prolaktin  
PSA: Prostat spesifik antijen  
CA 19.9: Cancer antigen 19.9  
CA 125: Cancer antigen 125  
Tg: Tiroglobulin  
EP7-A2: Evaluation Protocol 7-A2  
CV: Coefficient of Variation (Varyasyon katsayısı)  
int.: interferans  
TEa: Total kabul edilebilir hata  
rpm: Dakikadaki devir sayısı

## ÖZET

### PREANALİTİK DEĞİŞKEN OLARAK LİTYUM, SALİSİLAT VE PARASETAMOL İÇERİKLİ İLAÇ KULLANIMININ BİYOKİMYASAL ANALİZ PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Günümüzde hekimlerin hasta değerlendirmelerinde laboratuvar testleri önemli bir rol oynar. Tıbbi laboratuvar test sonuçlarını etkileyen hatalar incelendiğinde bu hataların analiz sırasında değil daha çok analiz öncesi preanalitik değişkenlerden kaynaklı olduğu görülmektedir. Bu hata kaynaklarına bakıldığında ilaç kullanımı kontrol edilebilen preanalitik değişkenlerdendir. Terapötik ilaç izleminde ilaç analiz sonuçlarının doğruluğunu olumsuz etkileyen hata kaynakları tanımlanmasına rağmen tıbbi uygulamalarda kullanılan ilaçların laboratuvar test sonuçlarına interferans (girişim) yapıcı etkileri ile ilgili kısıtlı veri vardır.

Bu çalışmanın amacı bazı tıbbi laboratuvar testlerinin serum ölçümlerine tıbbi uygulamalarda sık kullanılan lityum karbonat, parasetamol ve asetilsalisilik asit' in subterapötik, terapötik ve toksik konsantrasyonlardaki olası interferans yapıcı etkilerinin araştırılması idi. İlaçların interferans yapıcı etkilerinin araştırıldığı laboratuvar testleri Cobas® 8000 modular analizör serisi (Roche Diagnostics, USA) ile çalışıldı. Glukoz, üre, kreatinin, total protein, albümin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transferaz, total kolesterol, trigliserit, high density lipoprotein-kolesterol, total bilirubin, ürik asit, alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz, kreatin kinaz Cobas c-702 ve Cobas c-502 modülleri ile tiroid stimulan hormon, free triiodotironin (fT3), free tetraiyodotironin (fT4), vitamin B12 ve folat Cobas e-602 modülü ile çalışıldı.

İnterferans çalışmalarından elde edilen sonuçlarla bu çalışmamızda spektrofotometrik ve immünokimyasal analizler ile değerlendirilen parametrelerden sadece asetilsalisilik asidin toksik konsantrasyonlarında fT3 ve fT4 ölçümlerinde anlamlı bir in vitro interferans saptandı. Bu iki parametre dışında %TEa değerlerini aşan anlamlı bir interferans saptanmadı. Ek olarak bu çalışmada karbonatın olası karıştırıcı etkisinin değerlendirilmesi için sodyum karbonat ile subterapötik, terapötik ve toksik lityum konsantrasyonlarına uygun benzer çalışmalar yapıldı ve bu çalışmaların sonuçlarının lityum karbonat ile yapılan çalışma sonuçları ile benzer bir profilde olduğu belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** asetilsalisilik asit, immünokimyasal analizler, interferans, lityum karbonat, parasetamol, spektrofotometrik analizler

**İlayda TAŞCI, Yüksek Lisans Tezi**  
**Giresun Üniversitesi-GİRESUN, Mart 2018**

## ABSTRACT

### EFFECT OF DRUGS CONTAINING LITHIUM, SALICYLATE AND PARACETAMOL AS PREANALYTICAL VARIABLES ON BIOCHEMICAL ANALYSIS PARAMETERS

Nowadays, laboratory tests play an important role in patient evaluations of physicians. When the errors affecting the medical laboratory test results are examined, it is seen that these errors are not caused by the analysis but rather by the preanalytical variables before analysis. When the sources of these errors are checked, drug use is controllable preanalytical variable. There are limited data on interference effects of drugs used in medical practices on laboratory test results, despite the identification of accuracy of drug analysis results in therapeutic drug monitoring.

The aim of this thesis study was to investigate the possible interferences of lithium carbonate, paracetamol and acetylsalicylic acid in subtherapeutic, therapeutic and toxic concentrations on serum measurements of some medical laboratory tests. Laboratory tests were conducted with the Cobas® 8000 series of modular analyzers (Roche Diagnostics, USA) to investigate the interfering effects of drugs. Cobas c-702 and Cobas c-502 modules were used to analyze glucose, urea, creatinine, total protein, albumin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transferase, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol, total bilirubin, uric acid, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase and creatine kinase. In addition, Cobas e-602 module was used to analyze thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine (fT3), free tetraiodothyronine (fT4), vitamin B12 and folate.

When the parameters analyzed by spectrophotometric and immunochemical methods are considered in interference studies, only significant in vitro interference was detected in the measurements of fT3 and fT4 in the toxic concentrations of acetylsalicylic acid. No significant interference exceeding TEa % values were found except for these two parameters. In addition in this study, the similar applications were conducted with sodium carbonate suitable for subtherapeutic, therapeutic and toxic lithium concentrations to assess the potential interfering effect of carbonate, and it was determined that the results of these applications showed similar profile with the results of lithium carbonate.

**Keywords:** acetylsalicylic acid, immunochemical analyzes, interference, lithium carbonate, paracetamol, spectrophotometric analyzes

İlayda TAŞCI, Master's Thesis

Giresun University-GİRESUN, March 2018

## 1. GİRİŞ

Günümüzde hekimlerin hasta değerlendirmelerinde laboratuvar testleri ve analiz yöntemleri önemli bir rol oynar. Birçok tıbbi laboratuvar testinin, belirli bir hastalık veya fizyolojik durumunu incelemedeki yararını belirlemede kullanılan tanısal etkinlik parametreleri (sensitivite ve spesifite gibi) ideal düzeylerde değildir. Ek olarak tıbbi laboratuvar test sonuçlarını etkileyen hatalar incelendiğinde bu hataların analiz sırasında değil daha çok analiz öncesi dönemdeki faktörlerden kaynaklı olduğu görülmektedir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara-alkol-ilaç kullanımı gibi birçok etmenin yanı sıra, numunenin alınması sırasında yapılan hatalar da laboratuvar test sonuçlarını etkilemektedir. Bu durum laboratuvarın sorgulanması ve testlerin tekrarı gibi gereksiz zaman kaybı ve maliyeti arttırıcı sonuçlara neden olabilmektedir. Bu etmenlerin en aza indirilmesi için özellikle analiz öncesi döneme ait bir standardizasyon gerekmektedir. Bu standardizasyon ile laboratuvar test sonuçlarını olumsuz etkileyen bu etmenlerin en aza indirilmesi hedeflenmektedir (Turhan, 2010).

Tıbbi laboratuvar test analiz süreci üç farklı evrede incelenir. Bunlar; preanalitik, analitik ve postanalitik evrelerdir. **Preanalitik (analiz öncesi) evre;** hekim tarafından otomasyon üzerinden gerekli testlerin istemi, barkodlama, numune kap veya tüplerinin etiketlenmesi, hastadan numunelerin alınması, numunelerin laboratuvara taşınması, laboratuvar tarafından numunelerin kabulü, numunelerin çalışma birimlerine göre ayrılması aşamalarından oluşur. **Analitik (analiz) evre;** cihazın analizler için hazırlanması, cihazın iç kalite kontrolünün ve gerekirse kalibrasyonlarının yapılması, kontrol ve kalibrasyon sonuçlarının değerlendirilmesi, numunelerin çalışılması aşamalarından oluşur. **Postanalitik (analiz sonrası) evre;** analiz sonuçlarının kontrol edilmesi, onaylanması ve sonuçların rapor edilmesi aşamalarından oluşur (Sönmez ve ark., 2013). Preanalitik evrede tıbbi laboratuvar test sonuçlarını etkileyen faktörlere preanalitik değişkenler denir. Bu üç evrede tıbbi laboratuvarlardaki hata kaynakları incelendiğinde en çok hatanın preanalitik döneme ait olduğu bildirilmiştir (Lippi ve ark., 2006; Lippi ve Guidi, 2007).

Preanalitik değişkenler kontrol edilemeyenler ve edilebilenler olmak üzere iki gruba ayrılır. Yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörler kontrol edilemeyen preanalitik değişkenler olup; numune alınma zamanı/yöntemi/transferi, hastanın açlık/tokluk durumu, diyet, postür, egzersiz-fiziksel aktivite, sirkadiyen ritim, sigara-alkol kullanımı, ilaç kullanımı gibi faktörler kontrol edilebilen preanalitik değişkenlerdir (Young ve Bermes, 2005).

Kontrol edilebilen preanalitik değişkenlerden ilaç kullanımı ile ilgili olarak terapötik ilaç izleminde ilaç analiz sonuçlarının doğruluğunu olumsuz etkileyen hata kaynakları tanımlanmasına rağmen (Datta, 2013), tıbbi uygulamalarda kullanılan ilaçların laboratuvar test sonuçlarına interferans (girişim) yapıcı etkileri ile ilgili kısıtlı veri vardır (Kazmierczak ve Catrou, 2000). Yöntem seçimi ve analitik değerlendirmede interferans çalışmaları, belirli bileşiklerin laboratuvar testlerinin kesinliğini etkileyip etkilemediklerini saptamak için yapılmakta olup, yöntemin sabit sistematik hatasının belirlenmesi amaçlanır. Bu çalışmanın amacı bazı tıbbi laboratuvar testlerinin serum ölçümlerine tıbbi uygulamalarda sık kullanılan lityum karbonat ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ), parasetamol ve asetilsalisilik asidin subterapötik, terapötik ve toksik konsantrasyonlardaki olası interferans yapıcı etkilerinin araştırılması idi.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Laboratuvar Analizlerinde İnterferanslar**

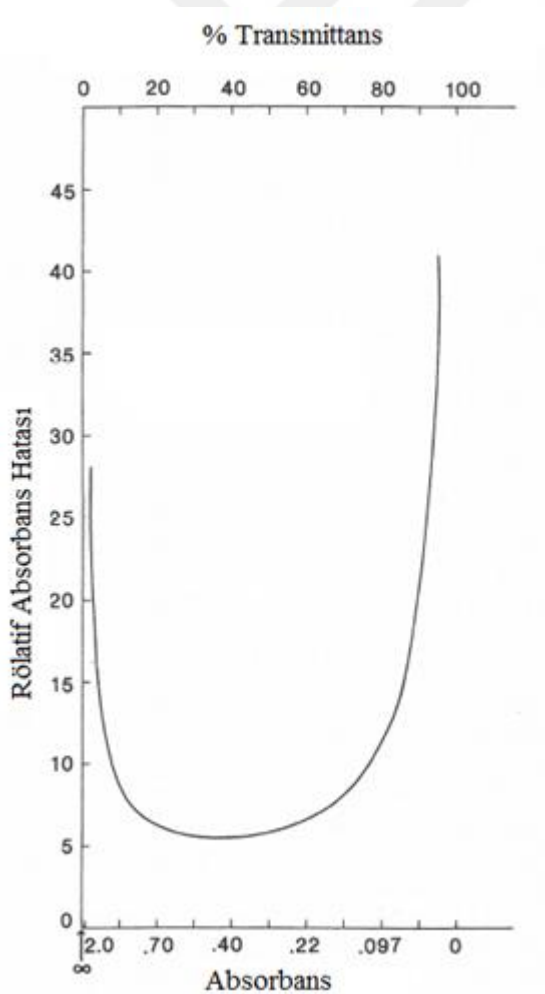
İnterferans, numunedeki başka bir komponentin etkisiyle, ölçülen analit konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı sistematik hatanın gerçekleşme durumudur (McEnroe ve ark., 2005). Bir tıbbi laboratuvar, spesifik biyomoleküllerin konsantrasyonlarının ölçümünde birçok farklı metot kullanmaktadır. Bu metotlardan elde edilen sonuçların yorumlanmasında farklı kaynaklardan gelen interferansların belirlenmesi, önemli analitik performans değerlendirme kriterlerinden biridir. Hemoliz, ikter, türbidite (parçacıklı substratlar veya lipitler) ve numune alımında kullanılan katkı maddeleri (antikoagülanlar gibi) tıbbi laboratuvarlarda sık karşılaşılan interferans nedenleri arasında yer alırlar ve birçok analitin ölçümünü etkileyebilirler. İnterferans oluşturan substratlar, genellikle ışığı emerek veya saçarak test sonuçlarını etkileyebildiği gibi, analizde kullanılan reaktifler ile de etkileşebilirler (Henderson ve ark., 2016). Spesifik bir interferans, bir metodu etkilemekle beraber diğer bir metot için önemli olmayabilir. Laboratuvar analizlerinde iki temel interferans tipi bulunmaktadır: Birincisi; dedektörlerin limitasyonlarından kaynaklanan interferanslar olup, ölçüm sisteminde kimyasal değişikliğe sebebiyet vermeyen bir substratın ölçüm için kullanılan dalga boyunda sinyal oluşumunu artırması veya azaltmasıyla karakterizedir (hemoglobin, bilirubin ve lipitler gibi substratlar). İkincisi; numunedeki bir substratın analitin konsantrasyonunun veya katalitik aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan analitik metodun herhangi bir aşamasında reaktif etkileşimi ile karakterizedir (Kroll ve Elin, 1994).

#### **2.1.1. Spektrofotometrik Yöntemlerde İnterferanslar**

Kantitatif sonuç veren spektrofotometrik metotlar genellikle bir dedektör kullanır. Absorbsiyon spektrofotometrelerinde, dedektör cevabı ile numunedeki analit konsantrasyonları arasında kompleks logaritmik bir ilişki vardır. Tıbbi laboratuvarlarda çoğu analitin kantitatif ölçümlerinde absorpsiyon spektrofotometresi kullanıldığından, bu ölçüm tipi ile ilişkili interferans problemlerinin belirlenmesi önem taşımaktadır (Evenson ve Bermes, 2005). Spektrofotometrik analizlerde bir analitin kantitatif ölçüm sonucuna etkisi olabilecek üç limitasyon vardır. Birincisi, yüzde transmittans ile absorbans arasındaki matematiksel ilişkiden kaynaklı dedektörlere ait limitasyonlardır. İkincisi, analiz için kullanılan biyolojik sıvının kompleks matriksinden kaynaklı in vitro interferanslardır. Üçüncüsü; numune elde edilmesi ve hazırlanmasındaki hatalara ek

olarak yaş, cinsiyet, diyet, gebelik gibi faktörlerden kaynaklı in vivo interferanslardır (Glick ve Ryder, 1987).

Spektrofotometrik analizlerde dedektörlerden elde edilen sinyaller ile gerçekte ölçülen yüzde transmittans ile absorbans değerleri arasında logaritmik bir ilişki vardır (Evenson ve Bermes, 2005). Yüzde transmittans değerlerindeki küçük değişiklikler absorbans değerlerinde büyük değişiklikler ile sonuçlanabilir. Örneğin, yüzde transmittansın %60' dan %50' ye düşmesi, absorbans değerlerinde yaklaşık 0,08' lik küçük bir değişiklik ile sonuçlanmaktadır. Ancak yüzde transmittansın %15' den %5' e düşmesi ise, absorbans değerlerinde 0,65' lik bir değişikliğe sebebiyet vermektedir. Yüzde transmittans ve hesaplanan absorbanslara karşılık gelen spektrofotometrik ölçümlerin rölatif hata değerleri **Şekil 2.1**' de gösterilmiştir. Bu tip hatayı minimize etmek için çoğu spektrofotometrik ölçümler 0,1 ile 1,1 arasındaki absorbans değerlerinde yapılır (Kaplan ve Pesce, 1996).



**Şekil 2.1.** Absorbans ve % transmittans değerlerine karşı rölatif absorbans hata değerleri. Minimum rölatif hata 0,434' lük absorbans değerine karşılık gelen %36,8' lik % transmittans değerinde saptanmıştır (Kaplan ve Pesce, 1996).

In vitro interferanslar, biyokimyasal analizlerin biyolojik sıvıların (serum, plazma, idrar, beyin omurilik sıvısı gibi) kompleks matrislerinde yapılmasından kaynaklı gerçekleşmektedir. Bu sıvılar yüzlerce bileşen içermekte olup; bu bileşenler ölçümü yapılacak analitin fiziksel, kromatografik veya spektral özelliklerini de taklit edebileceği gibi, bu bileşenlerin kimyasal grupları test reaktifleri ile reaksiyona girebilir. Ayaktan tedavi gören ve yatan hastalardan elde edilen numunelerde en sık karşılaşılan interferanslar hemoliz, ikter ve lipemidir (Plebani ve Carraro, 1997; Plebani, 2006).

### **2.1.1.1. Spektral İnterferanslar**

#### **2.1.1.1.1. Absorbans**

Spektral interferanslar, numunedeki bir bileşenin analitik reaksiyon sırasında herhangi bir kimyasal değişikliğe sebebiyet vermeden spektrofotometrede ölçümü yapılan analite benzer bir absorbans cevabına neden olmasından kaynaklanır. En tipik örnek hemoglobinin birçok analitik prosedüre olan etkisidir. Oksihemoglobinin maksimum absorpsiyonlarının saptandığı dalga boyu aralığı 500 nm ile 600 nm arasındadır. Eğer kolorimetrik bir prosedürün reaksiyon monitörizasyonu bu spektrum aralığında yapılıyor ise, hemoglobinin numunede bulunması anlamlı pozitif bir interferansa neden olacaktır. Bilirubin gibi diğer moleküller de benzer şekilde interferansa neden olurlar (Grafmeyer ve ark., 1995).

#### **2.1.1.1.2. Türbidite**

Spektral interferansların sık karşılaşılan tiplerinden olan türbiditeye serumda bulunan very low density lipoprotein (VLDL) neden olmaktadır. Türbidite oranı yüksek olan bir numunenin kolorimetrik bir reaksiyonunda, lipoproteinler analiz ortamına gönderilen ışığın saçılımına neden olurlar. Spektrofotometrik analizlerde transmittite ışık numuneye giren ışığa 180 derece olacak şekilde ölçüldüğünden, türbiditeye bağlı saçılımın artması transmittite ışığın şiddetinin azalmasına, absorbansın ise artmasına neden olur. Bu tip bir interferansta numune körü ve kinetik analizler uygulanabilmekle beraber en iyi yöntem numune dilüsyonudur. Eğer mümkün ise birkaç seri dilüsyon işlemi ile elde edilen numuneler analiz edildikten sonra en uygun cevabın alındığı dilüsyon oranı saptanabilir (Glick ve ark., 1989).

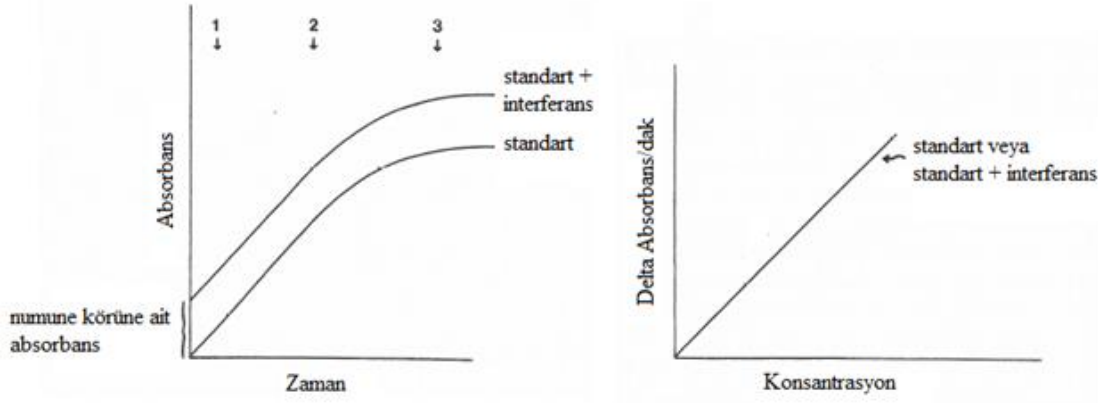
### 2.1.1.1.3. Spektral İnterferanslara Yönelik Uygulamalar

#### 2.1.1.1.3.1. Numune Körü

Spektral interferansların minimize edilmesinin tipik bir yöntemi bir numune körüne karşı absorbands ölçümüdür. Numuneye reaktif eklenmesi sonrası reaksiyon tamamlandıktan sonra elde edilen absorbands değerinden numune köründen elde edilen absorbands değeri çıkartılarak spektral interferansın etkisi azaltılabilir. Reaktifte dilüentin eklenmesi ile elde edilen reaktif körleri benzer şekilde bir reaktifin renginden kaynaklı yüksek absorbandsın düzeltilmesinde kullanılabilir (Harris, 1995).

#### 2.1.1.1.3.2. Kinetik Okuma

Spektral interferansların minimize edilmesinde kullanılacak diğer bir yöntem end-point analizin iki-noktalı kinetik analize uygun yapılmasıdır (Passey ve ark., 1975). **Şekil 2.2'** de gösterilen zamana bağlı kolorimetrik reaksiyonunun absorbands değişimini gösteren reaksiyon eğrisi için end-point absorbands okuması reaksiyonun tamamlandığı bir zaman noktasında yapılmaktadır (**Şekil 2.2, ok-3**). Eğer spektral interferans yok ise reaksiyon eğrisi orijinden geçer. Eğer bir interferans var ise elde edilen eğri orijinal eğriye paraleldir, ancak elde edilen eğri orijinal eğri ile arasındaki farkı (bias) koruyarak orijinden geçmez. İlk absorbands okuması absorbands okumasına esas teşkil eden renk oluşumunun neredeyse hiç olmadığı bir zaman noktasında yapılır (**Şekil 2.2, ok-1**). Bu zaman noktasında saptanan anlamlı bir absorbands değeri primer olarak spektral bir interferans nedeni olacaktır. İkinci absorbands okuması ise renk oluşumunun küçük bir miktar gerçekleştiği bir zaman noktasında yapılır (**Şekil 2.2, ok-2**) ve zamana karşı absorbands cevabı lineardır. Bu zaman noktasında saptanan absorbands değeri hem spektral interferans kaynaklı absorbands değerini hem de spesifik reaksiyon sonrası elde edilen absorbands değerini içerecektir. İkinci absorbands değerinden birinci absorbands değerinin çıkartılmasından elde edilen delta absorbands ( $\Delta A$ ) değeri sadece spesifik reaksiyon sonrası elde edilen absorbands değerine ait olacaktır (**Şekil 2.2, sağdaki**). Farklı konsantrasyon değerlerine karşı  $\Delta A$ /dakika değerlerinin girilmesi ile elde edilen standart eğrilerle düzeltilmiş analit konsantrasyonları elde edilebilir. Saatte test hızı yüksek olan oto-analizörlerde bu teknik yaygın olarak kullanılabilir (Kaplan ve Pesce, 1996).



**Şekil 2.2.** Soldaki eğri kolorimetrik reaksiyon için zamana bağlı absorbans değişimini göstermektedir. Sağdaki standart eğri soldaki egrideki ok 1 ve 2 arasındaki zamana bağlı absorbansın farkının farklı konsantrasyon değerlerine karşı değişimini göstermektedir (Kaplan ve Pesce, 1996).

#### 2.1.1.1.3.3. Bikromatik analiz

Spektral interferansların minimize edilmesinde kullanılacak diğer bir yöntem ise reaksiyon karışımının absorbans ölçümünün iki farklı dalga boyunda yapılmasıdır (Hahn ve ark., 1979). Bikromatik analiz olarak adlandırılan bu teknikte kullanılan dalga boyları kromojenin maksimum absorbansının elde edildiği primer dalga boyu ( $\lambda_1$ ) ve minimum absorbansının elde edildiği sekonder dalga boyu ( $\lambda_2$ ) dur. Bu teknikteki varsayım;  $\lambda_1$  için saptanan absorbans değeri analitik reaksiyon ve spektral interferans kaynaklı iken,  $\lambda_2$  değeri sadece interferans kaynaklı olacaktır. Standart eğri ya  $A_1 - A_2$  olarak veya  $A_1/A_2$  olarak oluşturulabilir. Bu teknik daha çok ışığın saçılımı veya yansımaya neden olabilecek ölçüm yapılan hücrelerin kirliliği ile ilgili cihaz problemlerinin giderilmesinde kullanılmaktadır. İnterfere edici substratlardan kaynaklı arka plan absorbansın giderilmesinde kullanılan bu teknik Allen düzeltmesi olarak da bilinmektedir (Allen ve Rieman, 1953).

#### 2.1.1.1.3.4. Dilüsyon

Bir spektral interfere edici madde içeren numunenin dilüsyonu bazen fayda sağlayabilir. Analizi yapılacak analitin konsantrasyonunun ölçüm için verilen limit of detection (LoD) değerinin altına inmesine neden olabilecek yüksek dilüsyon oranlarına

dikkat edilmelidir. Bu durumda seri dilüsyonlar eş zamanlı ölçülerek en etkin dilüsyon oranı tespit edilebilir (Harris, 1995).

### 2.1.1.2. Kimyasal İnterferanslar

Birçok interfere edici substrat analitik reaksiyonun kimyasalları ile reaksiyona girerek analizi yapılacak analit konsantrasyonlarını etkileyebilirler (Caraway ve Kammeyer, 1972). Bu interferansların reaksiyon ürünleri çoğu zaman pozitif interferanslara neden olabileceği gibi bazı durumlarda negatif interferansla da sonuçlanabilir. Bu tip interferanslara bazı örnekler **Tablo 2.1'** de gösterilmiştir. Birçok nonspesifik kimyasal interfere edici substratların eliminasyonunda bir veya daha fazla teknik kullanılabilir. Bu teknikler; dilüsyon, reaksiyon spesifitesinin artırılması, interfere edici substratın uzaklaştırılması, kinetik okuma ve/veya bikromatik okuma ile ölçümün monitörizasyonudur (Kaplan ve Pesce, 1996).

**Tablo 2.1. Bazı parametreler için kimyasal interferans örnekleri (Kaplan ve Pesce, 1996)**

Analit	Metot	İnterferanslar
Glukoz	Glukoz oksidaz-horseradish peroksidaz	Ürik asit (+), askorbik asit (-), bilirubin (-)
	Glukoz oksidaz-O <sub>2</sub> tüketimi	Hemoglobin (-), askorbik asit (+)
	Hekzokinaz	Fruktoz
Kreatinin	Alkali pikrat	Askorbik asit (+), glukoz (+), protein (+), keton (+)
Vanilmandelik asit	Pisano	Aspirin (+), bazı yiyecekler (vanilya gibi)
	HPLC	Bazı ilaçlar ve metabolitleri (+)

\*(+), pozitif interferans; (-), negatif interferans

### 2.1.2. İmmünokimyasal Metotlarda İnterferanslar

İmmünokimyasal metotlar klinik laboratuvarlarda hormonlar, plazma proteinleri, kardiyovasküler belirteçler, enfeksiyöz ya da alerjen ajanlara karşı oluşan antikorlar gibi çeşitli analitlerin analizleri ile terapötik ilaç izlemi ve kötüye kullanılan ilaçların saptanmasında kullanılmaktadır. İmmünokimyasal metotlar yüksek sensitivite ve geniş bir saptama aralığına sahip olmalarına rağmen yeterli özgüllük ve doğruluğa sahip olmayabilirler. Bir immünokimyasal metodun spesifitesi sadece antikorun bağlanma

özelliğine bağlı değildir, aynı zamanda antijenin ve matriksinin bileşimi önemlidir. Numunedeki analitin ölçülebilir konsantrasyonunu veya antikor bağlanmasını değiştiren maddeler potansiyel olarak analizlerde interferans ortaya çıkarabilirler (Tate ve Ward, 2004).

İnterferans analite bağımlı veya analitten bağımsız olabilir ve ölçülen sonucu arttırabilir (pozitif interferans) veya azaltabilir (negatif interferans). Hemoliz, ikter, lipemi, antikoagülan etkisi ve numune saklamanın ortak interferansı analit konsantrasyonundan bağımsızdır. İmmünokimyasal ölçümlerdeki analite bağlı interferanslar, numunedeki bileşenler ile bir veya daha fazla reaktif antikor arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Numunelerdeki bu bileşenler heterofilik antikorları, insan anti-hayvan antikorları, oto-analit antikorları, romatoid faktör ve diğer proteinleri içerir (Selby, 1999; Tate ve Ward, 2004).

Çapraz reaksiyonlar immünokimyasal ölçümlerde en yaygın interferanstır, ancak çoğunlukla kompetitif analizlerde meydana gelir. Çapraz reaksiyon, bir numunedeki yapısal olarak analiti andıran (analit ile benzer veya aynı epitoplara taşıyan) ve antikor üzerindeki bağlanma bölgesi için yarışan, analit konsantrasyonunun aşırı veya az tahminine neden olan maddelerin spesifik olmayan bir etkisidir (Kroll ve Elin, 1994). En yaygın örnekler hormon konsantrasyonlarının, ilaçların ve alerjen-spesifik IgE' nin belirlenmesi sırasında görülebilir (Thomas ve Segers, 1985; Berthod ve Rey, 1988; Lai ve ark., 2010). Suistimal edilen ilaçlar ve bağımlılık yapan maddelerin kompetitif immünokimyasal analizlerinde saptanan pozitif interferanslar benzer yapılara sahip ilaçlardan veya metabolitlerinden kaynaklanabilir (Lewis ve ark., 1998; Steimer, 1999; Valdes ve Jortani, 2002).

### **2.1.2.1. Numunede Ölçüm Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler**

#### **2.1.2.1.1. Numune Toplama ve Numune Tipi**

Kan alma tüpleri inert kaplar değildir fakat potansiyel olarak immünokimyasal analizler ile interferans gösterebilen kauçuk tıpa, tüp duvarı malzemesi, yüzey aktif maddeler, antikoagülanlar, ayırıcı jeller ve pıhtı aktivatörlerini içeren çeşitli unsurlara sahiptir (Weber ve ark., 1990). Birçok laboratuvar kolaylık sağlaması için toplama tüplerini camdan plastiğe dönüştürmüştür. Plastik kan alma tüplerinin rutin klinik kimya analizleri, hormon analizi ve terapötik ilaç izlemi için uygun olduğu gösterilmiştir (Wilde, 2005). Fakat plastik tüpler tarafından salınan bazı düşük molekül ağırlıklı organik maddeler bazı testleri etkileyebilir. Bazı kan alma tüplerinde bulunan lipitler ve

silikon yağlar ile antikorun fiziksel olarak maskelenmesi, antijen-antikor bağlanmasını fiziksel olarak interfere edebilir (Wickus ve ark., 1992; Chang ve ark., 2003).

Birçok immünokimyasal analiz için kullanılan numune türü serum olmasına rağmen plazma numunesi eldesi pıhtılaşma için gereken ek sürenin olmaması ve böylece preanalitik zamanı azaltması nedeniyle çok yararlı bir alternatif olabilir (Selby, 1999). Antikoagülan içeren tüpler belirtilen işaretlere kadar doldurulmalıdır, aksi takdirde antikoagülanların konsantrasyonunun çok yüksek olması analizlerde antijen-antikor bağlanma özgünlüğünü etkileyebilir. Farklı katkı maddeli tüpler arasında çapraz kontaminasyonu önlemek amacıyla bir kişiden kan alımı sırasında önerilen tüp sırası düz tüpler, sitrat içeren tüpler, lityum heparinli tüpler, EDTA' lı tüpler ve son olarak sodyum florid/potasyum okzalat içeren tüpler olmalıdır (Wilde, 2005). Farklı antikoagülan madde içeren tüplerden elde edilen numuneler için kardiyak troponinler ve hormonlar gibi bazı analitlerin konsantrasyon analizlerinde anlamlı farklı sonuçlar rapor edilmiştir (Evans ve ark., 2001). Eğer immünokimyasal analiz için plazma kullanılacak ise, bu analize en uygun antikoagülanın seçilmesi gerekmektedir.

#### **2.1.2.1.2. Hemoliz, Lipemi ve İkter**

İmmünokimyasal analizler spektral veya kimyasal yollarla ölçülen diğer analitlerin aksine çoğunlukla hemoliz ve ikterden etkilenmezler (Tate ve Ward, 2004). Fakat eritrositlerden açığa çıkan proteolitik enzimlerin insülin, glukagon, kalsitonin, paratiroid hormonu, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve gastrin gibi nispeten labil analitleri degrade etmesinden dolayı hemoliz interferansa neden olabilir. Lipemi, özellikle nefolometrik ve türbidimetrik ölçümlere dayanan bazı immünokimyasal analizlerde interferans gösterebilir (Wilde, 2005).

#### **2.1.2.1.3. Carryover**

İmmünokimyasal analiz cihazları gibi birçok bileşeni bir araya getiren entegre sistemlerde numuneden numuneye bulaşma bir risktir ve analizlerde yanlışlıkla yüksek test sonuçlarına neden olabilir (Armbruster ve Alexander, 2006). Yetersiz yıkamaya bağlı pipetleme yapan propların kontaminasyonu analiz sonuçlarının beklenenden yüksek veya düşük çıkması ile sonuçlanabilir. Analizi yapılacak bir numunenin öncesinde çok yüksek bir analit konsantrasyonuna (örneğin; hCG ve tümör belirteçleri gibi) sahip bir numune verilir ise numune probunda ilk numuneden kalan analitlerin bir kısmı ikinci numunede analit konsantrasyonunu önemli ölçüde artırabilir.



## **2.1.2.2. Antikor Bağlanmasında Meydana Gelen Değişiklikler**

### **2.1.2.2.1. Heterofilik Antikorlar**

Heterofilik antikorlar iyi tanımlanmamış erken immün cevabın multi-spesifik antikorlarıdır. Yapısal olarak poliklonal olup heterojendirler. Özellikle non-kompetitif analiz yöntemlerinde antikorlar ile non-spesifik ve düşük aviditede etkileşerek interferanslara neden olurlar (Levinson ve Miller, 2002). Bu antikorlar çoğu antijen ve diğer antikorların (anti-idiotipik antikorlar) değişken bölgeleriyle reaksiyona girerler. Yöntemlerdeki antikorların Fc bölgeleri ile etkileşime giren IgM tipi antikorlar romatizmal hasta serumlarında ortaya çıkan interferanslarda önemli rol oynarlar (Ismail ve ark., 2002). Örneğin immünokimyasal analizlerde romatoid faktör (RF)'ün antijen antikor komplekslerinin Fc sabit alanına bağlanmasıyla yanlış yüksek sonuçlar ortaya çıkar. Serumdaki RF'ün varlığı troponin analizlerinde (Fitzmaurice ve ark., 1998), tiroid fonksiyon testlerinde (Martel ve ark., 2000), tümör belirteçlerinin analizlerinde (Berth ve ark., 2006) yanlış yüksek sonuçlara neden olurken HCV-spesifik IgM analizlerinde ise yanlış negatif sonuçlara neden olduğu rapor edilmiştir (Stevenson ve ark., 1996).

İmmünokimyasal analizlerde interferan antikorlarla yöntemdeki antikorlar arasındaki etkileşimin düşük aviditeli ve non-spesifik olduğu dikkate alındığında analiz denge koşullarını gerektirdiği durumlarda interferans saptanmaz. Ancak immünokimyasal analizlerin yapıldığı daha hızlı laboratuvar sonuçları vermeye odaklı oto-analizörlerde dengeye ulaşmayan immün yöntemler kullanıldığından (inkübasyon süresinin kısa tutulması gibi) interferan antikorların etkinliği belirginleşir (Datta, 2013).

### **2.1.2.2.2. İnsan Anti-Hayvan Antikorları**

İnsan anti-hayvan antikorları (human anti-animal antibodies-HAAA) hayvansal immünoglobulin ile temastan sonra üretilen yüksek afiniteli spesifik poliklonal antikorlardır. HAAA' lar IgG, IgA, IgM veya nadiren de IgE sınıfından oluşabilir (Kricka, 1999). HAAA' nın anti-idiotip veya anti-izotipik spesifliği bulunur. En yaygın HAAA' lar insan anti-fare antikorlarıdır (human anti-mouse antibodies-HAMA). Olguların çoğunda HAMA oluşumu özellikle tedavi veya görüntüleme için fare monoklonal antikorları uygulamalarından kaynaklanır. Ancak farklı amaçlar için kullanılan sıçan, tavşan, keçi, koyun, inek, domuz antikorlarına karşı da antikorlar oluşabilir (Selby, 1999).

Kardiyak belirteçler (White ve Tideman, 2002), tiroid fonksiyon testleri (Frost ve ark., 1998), ilaçlar ve tümör belirteçleri (Boerman ve ark., 1990) gibi birçok analitin immünokimyasal analizlerinde HAMA interferansı rapor edilmiştir. Non-kompetitif immünokimyasal analizler serumdaki hayvan IgG' sine karşı açığa çıkan antikordardan interferansa daha fazla eğilimdedirler (Kricka, 1999).

#### **2.1.2.2.3. Oto-analit Antikorlar**

Otoantikorlar analitle veya yöntemde kullanılan reaktiflerdeki maddelerden biri ile etkileşime girebilen endojen hasta antikorlarıdır. Otoantikorların özellikle tiroit hormonları (Symons, 1989), tiroglobulin (Spencer ve ark., 1998), insülin (Sapin, 1997), prolaktin (Fahie-Wilson ve Soule, 1997) ve testosteron (Kuwahara ve ark., 1998) gibi bir takım analitler için interferansa neden olabilecekleri rapor edilmiştir. Otoantikordardan gelen interferans kompetitif ve non-kompetitif her iki immünokimyasal analiz tipinde de meydana gelebilir (Tate ve Ward, 2004).

#### **2.1.2.2.4. Yüksek Doz Hook Etkisi**

Hook etkisi antijen ile antikorun saturasyon eğrisine dayanmaktadır. Yüksek doz hook etkisi genellikle non-kompetitif immünokimyasal analizlerde ortaya çıkar. Çok yüksek antijen seviyeleri çoğunlukla sinyal oluşturan “sandwich” (antikor 1-antijen-antikor 2) kompleksleri yerine tekli antijen-antikor kompleksleri oluşturarak sinyalde bir düşüşe ve yalancı negatif sonuçlara neden olur (Fernando ve Wilson, 1992). Çok geniş analit konsantrasyon aralıklı immünokimyasal analizlerde (ferritin, büyüme hormonu, hCG, PRL, Tg ve tümör markerları PSA, CA19.9, CA125) antijen-antikor reaksiyonları antijen fazlalığına gidebilir ve hatalı düşük sonuçlar ve muhtemel yanlış tanıyla sonuçlanabilir. Yüksek doz hook etkisi reaktif antikorların miktarını arttırarak, analiz için gereken numune miktarını azaltarak veya numuneyi seyrelterek önlenabilir (Cole ve ark., 2001).

#### **2.1.2.2.5. Diğer Proteinler**

Plazma proteinlerinden albümin, komplemanlar, lizozim, fibrinojen ve paraproteinlerin antikor bağlanmasını etkileyerek immünokimyasal analizlerde interferansa neden olabilecekleri rapor edilmiştir (Weber ve ark., 1990; Selby, 1999; Luzzi ve ark., 2003; Tate ve Ward, 2004).

#### **2.1.2.3. İmmunoassaydeki Antikor İnterferanslarını Azaltmak İçin Teknikler**

İmmünokimyasal analizlerde uygunsuz bir sonucun heterofilik ve anti-hayvan antikorları gibi endojen antikordardan kaynaklandığı düşünüldüğünde, interferansı

doğrulamak için kullanılan yöntemler interfere antikor giderme veya engelleme yollarını içerir (Kricka, 1999; Selby, 1999; Tate ve Ward, 2004). Jel kromatografisi, interferansları gidermek için etkili bir yöntem olabilir. Anti-hayvan antikorlarının interferansı polietilen glikol (PEG) ile çöktürülerek giderilebilir (Ismail, 2005). Numunelerin ısı ile inkübasyonu (70-90 °C) sınırlıdır, çünkü az sayıda analit bu antikorları denatüre edici ısı koşullarına dayanıklıdır.

Heterofilik ve anti-hayvan antikorlarının interferansları çeşitli blokerler ile önlenir. Bloke edici ajan reaktif dilüentine dâhil edilebilir veya numune deneyden önce işleme tabi tutulabilir. Reaktif antikorlarını yükseltmek için kullanılan aynı türden non-immün hayvan serumu, poliklonal IgG, polimerize IgG, non-immün fare monoklonal veya IgG fragmanları (Fc, Fab, F(ab')<sub>2</sub>) genellikle bloke edici ajanlar olarak kullanılır (Kricka, 1999; Selby, 1999; Tate ve Ward, 2004). Birkaç bloke edici reaktif ticari olarak bulunabilir: Heterofil blokan reaktifi (HBR; Scantibodies), immünoglobulin inhibitör reaktif (IIR; Bioreclamation), heteroblok (Omega Biologicals), MAB33 (monoclonal Mouse IgG1) ve Poly MAB33 (monoclonal Mouse IgG1/Fab) (Roche Diagnostics).

İnterferansdan şüphelenilen numunelerin immünokimyasal analiz sonuçları farklı prosedürlerle kontrol edilebilir. Bu prosedürler şunlardır; (1) mümkünse numunenin farklı antikor/reaktif kullanan bir immünokimyasal analiz yöntemi ile analizi, (2) numunenin dilüsyonu ile linearity çalışmaları, (3) hasta öyküsünün incelenmesi (Ismail, 2007; Hoofnagle ve Wener, 2009; Ismail, 2009).

## **2.2. Terapötik İlaç İzleminde İnterferanslar**

Terapötik ilaç izleme tıpta her hasta için en uygun ilaç tedavisinin belirlenmesi için kullanılır. Terapötik ilaç izleme aynı zamanda hasta için uygun dozu ayarlamak, doz aşımını engellemek, ilaç-ilaç etkileşimlerini tanımlamak için de kullanılır. Terapötik ilaç izlemedeki hatalar, ilaçların gereksiz ve uygun olmayan dozlarda ayarlanmasına neden olarak hastanın tedavisini etkileyebilir. Bu hatalar genellikle hasta ve hastadan alınan numune ile ilgili preanalitik hatalar veya analitik yöntemin seçimi ve yöntemin performans özelliklerinden kaynaklanan hatalar olabilir. İyi laboratuvar uygulamaları kullanılarak bu hatalar en aza indirilebilmektedir (McMillin ve Johnson-Davis, 2013).

### **2.2.1. Lityum Karbonat**

Bipolar bozukluk manik ve depresyon atakları ile giden bir psikiyatrik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Bipolar bozukluğun kesin bir tedavisi yoktur, ancak uygulanan tedavi ile morbidite (hasta olma hali) ve mortalite (ölüm riski) azaltılabilmektedir. Günümüzde ilaç tedavisi bipolar bozukluk belirtilerinin kaybolmasında etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. İlaç tedavisinde de büyük oranda lityum içerikli ilaçların kullanıldıkları da bilinmektedir (Acar ve Buldukoğlu, 2014).

Lityum (Eskalith, Lithonate, Lithotabs, Cibalith-S) bipolar bozukluğun kısa dönem ve profilaktik (hastalığı önleyici) tedavisinde en sık kullanılan duygu durumu düzenleyici tek değerlikli katyondur. Lityumun ilaç olarak karbonat tuzu şeklinde hızlı, etkili ve yavaş salınımlı ağızdan verilebilen preparatları vardır. Terapötik ilaç izlemede lityum düzeyinin takip edilmesi terapötik aralığının (0,6-1,2 mmol/L) dar olması nedeniyle tavsiye edilmektedir. 1,5 mmol/L' den daha yüksek düzeylerde lityum alınması, letarji, kas zayıflığı, konuşma zorlukları ve tremor gibi durumlara neden olabilir. 2,5 mmol/L' den daha yüksek düzeyler ise kas rijiditesi, nöbetler, koma, mental konfüzyon ve ölüme neden olabilir (McMillin ve Johnson-Davis, 2013).

### **2.2.2. Parasetamol**

Parasetamol (asetaminofen), ağrı kesici ve ateş düşürücü etkiye sahip bir ilaç etken maddesidir. Parasetamol ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde hızla emilir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Parasetamol bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. İdrarla, parasetamol' ün %1-3' ü değişmemiş olarak atılır. %80' i ise biyolojik olarak glukuronid veya sülfat bileşikleri olarak atılır. Analjezik etkisi yeni nesil analjeziklere göre hafif kalmış olsa da gastrointestinal sistemde yan etkisinin hemen hemen olmaması, güvenilirliği ve de gebelerde kullanılabilmesi parasetamol' ün her zaman ön planda kalmasını ve klasik bir analjezik olmasını sağlar. Baş ağrısı, migren, diş ağrısı, soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlara bağlı ağrı, nevralji, nevrit, siyatik, lumbago, kas ve eklem ağrıları, orta kulak ağrıları, sinüzit ve cerrahi operasyonlara veya yaralanmalara bağlı ağrılarda endikedir. Asetilsalisilik aside duyarlılığı olan hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılır (Prescott, 1996).

### 2.2.3. Asetilsalisilik Asit

Salisilik Asit; ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici, antiromatizmal ve idrar içinde ürik asit atılmasını sağlayan bir etkiye sahiptir. Salisilik asidin kimyasal yönden üç değişik biçimi olan sodyum salisilat, salisilamin, asetilsalisilik asit yani “Aspirin” dünyada en çok kullanılan ilaç grubunu oluşturur. Salisilat grubu ilaçlar, hemen hemen tümüyle güvenilir ilaçlardır. Ancak yüksek doza bağlı olarak zehirlenme belirtilerine yol açabilecekleri gibi çok ender durumlarda da alerjik tepkilere neden olabilirler. Kas, eklem ve baş ağrılarına karşı salisilatlar ağrı dindirici etki gösterirler. Salisilatların bir başka etkisi de ateş düşürmeleridir. Salisilat grubu ilaçların bir başka önemli etkisi de romatizmal eklem hastalıklarında eklemde gelişen ağrıyı dindirmeleri, yükselen ateşi ve kanın çökme hızını normale döndürmeleridir. Burada belirttiğimiz antiromatizmal etkiler, salisilat grubu ilaçların sahip oldukları iltihap giderici etkilerinden kaynaklanmaktadır. Salisilatlar, idrar içinde ürik asit atılmasını da sağlarlar. Salisilat içerikli ilaçlardan bazı kalp ve damar sistemi hastalıklarında, kanın pıhtılaşmasının güçleştirilmesinde ve olası bazı damar tıkanıklarının önüne geçilmesinde yararlanır. Salisilatların solunumu hızlandırma, tiroksin hormonunun kan proteinlerine bağlanmasını etkileme ve şeker hastalarının yüksek olan kan şekerini düşürme etkileri de vardır (Schrör, 2016).

Aspirin’ in prostaglandinlerin yapımını engellediği 1971 yılında İngiliz Farmakolog Prof. John Vane tarafından bulunmuştur (Vane, 1971). Prostaglandinlerin inflamatuvar, piretik, abortus yapıcı, düz kaslar üzerine, ağrı oluşumu üzerine, böbrekler üzerine, trombosit agregasyonu üzerine etkileri vardır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hepsi siklooksijenaz enzimi inhibitörleridir. Araşidonik asitten prostaglandinlerin yapımını sağlayan iki ayrı tip siklooksijenaz enzimi vardır: COX1 ve COX2 (Vane ve Botting, 1997).

Trombosit membranındaki fosfolipaz A<sub>2</sub> enziminin aktivasyonu sonrası, araşidonik asit (AA) salınımı artar. COX1 ve COX2 izoenzimleri AA’ i PG H<sub>2</sub>’ ye dönüştürürler. PG H<sub>2</sub> bir ara ürün olup, PG D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> F<sub>2a</sub>, I<sub>2</sub> ve Tx A<sub>2</sub>’nin öncüsüdür. Aspirinin temel etki mekanizması, COX1 ve COX2 (prostaglandin-PG- H sentaz-1 ve 2 olarak da adlandırılır) enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Bu inhibisyon COX1 enziminin 529. noktasındaki serinin (ser529), COX2’ de ise 516. noktasındaki serinin (ser516) asetillenmesi ile olmaktadır. Asetillenen enzimin aktivitesi geri dönüşümsüz olarak baskılanmaktadır. Aspirin COX1’ i COX2’ ye göre daha fazla

inhibe eder. COX1 trombositlerde, COX2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen hücrelerde daha fazla oranda bulunmaktadır. COX izoenzimlerin inhibisyonu aspirin dozu ile ilişkilidir. Düşük doz aspirin COX1' i inhibe edebilirken, COX2' nin inhibisyonu için ise, yüksek dozlar gerekmektedir. Aspirinin antiagregan ve antiinflamatuvar dozunun farklı olması bundan kaynaklanmaktadır (Clappers ve ark., 2007).

### **2.3. Analitik İnterferansların Değerlendirilmesi**

Analitik yöntemlerde interferans oluşturan tüm etkenlerin belirlenmesinin çok zor olması ve her analiz için bazı interferansların potansiyel varlığından dolayı, bu interferansların hangi düzeye kadar kabul edilebilir olduğunun saptanması gerekmektedir. Bu güçlüklerin aşılabilmesi için Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) interferans oluşturan etkenlerin saptanmasına kılavuzluk edecek dokümanlar yayınlamışlardır (McEnroe ve ark., 2005).

İnterferans çalışmaları, belirli substratların analiz için kullanılan metodun doğruluğunu (accuracy) etkileyip etkilemediğini saptamak için yapılır ve metodun sabit sistematik hatasının (constant error-CE) saptanması amaçlanır. İnterferans deneyleri tipik olarak hasta numunelerine potansiyel interferans etkisi olan substrat eklenerek yapılır (McEnroe ve ark., 2005). Eğer interferans saptanır ise, substrat konsantrasyonu kademeli olarak azaltılarak test sonucunu klinik olarak anlamlı etkilemeyeceği konsantrasyon değeri saptanır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bir interferans klinik olarak anlamlı olmayabilir. Bu durum için tıbbi karar limitlerinin kullanılması önerilmektedir. Bir metodun toplam hatası (Total Error-TE); metodun imprecizyonunun (standart sapmanın-SD iki katı olarak), analitik biasının ( $E_B$ ) ve interferanstan kaynaklı hatanın ( $E_I$ ) toplamına eşittir:

$$TE = 2SD + E_B + E_I$$

CLIA'88 (Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988), klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmakta olan analitler için klinik karar düzeyindeki (medical decision level- $X_c$ ) tıbben kabul edilen toplam hata değerlerini (total allowable error-TEa) bildirmiştir (CLIA, 1992; Westgard, 2017). Bir interferans deneyi ile elde edilmesi amaçlanan bir tıbbi karar düzeyindeki sabit sistematik hatanın bu karar düzeyinde bildirilen TEa değerinin altında olması beklenir. Bazı durumlarda ise test metodu izotop dilüsyon kütle ve atomik absorpsiyon spektroskopisi gibi interferanstan etkilenmeyen bir referans metot ile karşılaştırılabilir (Kaplan ve Pesce, 1996; Henderson ve ark., 2016).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Serum Materyali' nin Hazırlanması

Bu çalışmaya sigara/alkol kullanmayan, son iki ayda vitamin ilaçları dâhil herhangi bir ilaç kullanmayan, kronik veya akut herhangi bir hastalığı olmayan 3 kadın ve 3 erkek sağlıklı gönüllü dâhil edildi. Gönüllülerden kanlar 10-12 saatlik gece açlığı sonrası sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine alındı. Alınan kanlar yarım saatlik pıhtılaşma süresi ardından santrifüj cihazında 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar birleştirilerek yaklaşık 60 mL' lik serum havuzu oluşturuldu.

Oluşturulan serum havuzunun 12 mL' si bazal serum havuzu için ayrıldı. Serum havuzundan geri kalan kısım 4 ilaç/kimyasal grubunun subterapötik, terapötik ve toksik düzeylerinin her biri için 2800 µL olacak şekilde 12 porsiyona ayrıldı. Bazal serum havuzu için ayrılan miktarın 7 mL' lik kısmı ile **Tablo 3.2'** de gösterilen 21 parametrenin her biri aynı ölçüm serisi içinde 20 kez çalışılarak gün içi tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı. Yine bazal serum havuzunun 5 mL' lik kısmı 4 porsiyona ayrıldı ve diğer 4 gün **Tablo 3.2'** de gösterilen 21 parametrenin her biri günde 4 kez çalışılarak günler arası tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı.

#### 3.2. Kullanılan İlaçlar ve Kimyasallar

Bu çalışmada **Tablo 3.2'** de gösterilen 21 parametrenin serum ölçümlerine subterapötik, terapötik ve toksik konsantrasyonlardaki olası interferans yapıcı etkilerinin araştırıldığı ilaçlar lityum karbonat-Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich, product number: 752843), parasetamol (Bayer HealthCare, malzeme parti no: 637515K201) ve asetilsalisilik asit (Bayer HealthCare, malzeme parti no: FXN06NZ) olarak belirlendi. İlaç olarak kullanılan Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>' ın sulu çözeltilerdeki karbonat grubunun interfere edici etkisinin değerlendirilmesinde bu ilacın subterapötik, terapötik ve toksik konsantrasyonlarına uygun Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich, product number: S7795) kullanıldı.

#### 3.3. Çözeltilerin Hazırlanması

Her bir ilaç ve sodyum karbonat için subterapötik, terapötik ve toksik dozlar yapılan literatür araştırmalar sonucunda belirlendi (McEnroe ve ark., 2005). İlaçların maksimum çözünürlükleri yapılan araştırmalar ve laboratuvarında yapılan uygulamalar doğrultusunda belirlendi (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> için 50 mg/5 mL su, parasetamol için 80 mg/5 mL su, asetilsalisilik asit için 15 mg/5 mL su). 4 ilaç/kimyasal grubunun belirlenen maksimum çözünürlükleri dikkate alındığında subterapötik, terapötik ve toksik düzeylerinin her biri

için standart olarak 250 mL olacak şekilde çözeltiler hazırlandı. Hesaplamalar sonucunda 250 mL çözelti hazırlamak için kullanılan miktarlar **Tablo 3.1**' de verildi.

**Tablo 3.1. Lityum karbonat, parasetamol, asetilsalisilik asit ve sodyum karbonat için belirlenen subterapötik, terapötik ve toksik dozlar ve bu dozlara uygun hazırlanan çözeltiler**

İlaç/Kimyasal	Doz		Konsantrasyon	250 mL' lik Çözelti
<b>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> MW: 73,86 g/mol	Subterapötik	0,3 mmol/L	0,15x5 = 0,75 mmol/L	250 mL su + 0,0138 g (0,75 mmol/L)
	Terapötik	0,8 mmol/L	0,4x5 = 2 mmol/L	250 mL su + 0,0369 g (2 mmol/L)
	Toksik	3,5 mmol/L	1,75x5 = 8,75 mmol/L	250 mL su + 0,1616 g (8,75 mmol/L)
<b>Parasetamol</b> MW: 151,17 g/mol	Subterapötik	40 µmol/L	40x5 = 200 µmol/L	250 mL su + 0,0076 g (200 µmol/L)
	Terapötik	160 µmol/L	160x5 = 800 µmol/L	250 mL su + 0,0302 g (800 µmol/L)
	Toksik	2100 µmol/L	2100x5 = 10500 µmol/L	250 mL su + 0,3968 g (10500 µmol/L)
<b>Asetilsalisilik asit</b> MW: 180,16 g/mol	Subterapötik	0,35 mmol/L	0,35x5 = 1,75 mmol/L	250 mL su + 0,0788 g (1,75 mmol/L)
	Terapötik	1,0 mmol/L	1x5 = 5 mmol/L	250 mL su + 0,2252 g (5 mmol/L)
	Toksik	3,3 mmol/L	3,3x5 = 16,5 mmol/L	250 mL su + 0,7432 g (16,5 mmol/L)
<b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> MW: 105,99 g/mol	Seviye 1	0,3 mmol/L	0,15x5 = 0,75 mmol/L	250 mL su + 0,0199 g (0,75 mmol/L)
	Seviye 2	0,8 mmol/L	0,4x5 = 2 mmol/L	250 mL su + 0,0530 g (2 mmol/L)
	Seviye 3	3,5 mmol/L	1,75x5 = 8,75 mmol/L	250 mL su + 0,2319 g (8,75 mmol/L)

4 ilaç/kimyasal grubunun subterapötik, terapötik ve toksik düzeylerinin her biri için hazırlanan 250 mL' lik çözeltilerden 700 µL' lik miktarlar serum havuzundan alınan 2800 µL' lik serumlara ilave edilerek (12 düzeyin her biri için toplam hacim 3500 µL ve dilüsyon oranı 1/5), bu ilaç/kimyasal grubunun istenen subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında numuneler elde edildi. Bu ilaç/kimyasal grupları için



kullanılan dilüsyon oranı (1/5) reaktif derecesinde su kullanılarak 12 mL' lik bazal serum havuzu içinde uygulanmış olup, bu oran gerek bazal ölçümlerde gerekse gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmalarında korundu. Hazırlanan bazal serum ve 4 ilaç/kimyasal grubunun subterapötik, terapötik ve toksik düzeyleri için hazırlanan numunelerin her birinde 21 laboratuvar parametresinin tümü 8 kez çalışıldı.

### 3.4. Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

İlaçların interferans yapıcı etkilerinin araştırıldığı laboratuvar testleri cobas® 8000 modular analizör serisi (Roche Diagnostics, USA) ile çalışıldı. Glukoz, üre, kreatinin, total protein, albümin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), total kolesterol, trigliserit, high density lipoprotein (HDL)-kolesterol, total bilirubin, ürik asit, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrojenaz (LDH), kreatin kinaz (CK) cobas c-702 ve cobas c-502 modülleri ile tiroid stimulan hormon (TSH), ft3, ft4, vitamin B12 ve folat cobas e-602 modülü ile çalışıldı.

### 3.5. Testler ve Metotlar

Bu çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametreleri ve bu parametrelere ait ölçüm prensipleri **Tablo 3.2'** de verildi.

**Tablo 3.2. Değerlendirilen 21 laboratuvar parametresi ve ölçüm prensipleri**

Parametreler	Ölçüm Prensibi
Glukoz (mg/dL)	Hekzokinaz (Kinetik metot)
Üre (mg/dL)	Üreaz ve Glutamat dehidrojenaz ile (Kinetik metot)
Kreatinin (mg/dL)	Jaffe (Kinetik kolorimetrik metot)
Total Protein (g/dL)	Biüret (Kolorimetrik metot-End point)
Albümin (g/dL)	Bromokrezol yeşili-boya bağlama (Kolorimetrik metot-End point)
AST (U/L)	IFCC' ye göre temellendirilmiş kinetik UV metot
ALT (U/L)	IFCC' ye göre temellendirilmiş kinetik UV metot
GGT (U/L)	IFCC' ye göre temellendirilmiş kinetik kolorimetrik metot
Total Kolesterol (mg/dL)	Kolesterol oksidaz (Enzimatik kolorimetrik metot-End point)

**Tablo 3.2. (devam)**

<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	Gliserol-3-fosfat oksidaz (Enzimatik kolorimetrik metot-End point)
<b>HDL-Kolesterol (mg/dL)</b>	NIH/NCEP' e göre temellendirilmiş PEG bağlanmış kolesterol estera ve kolesterol oksidaz (Enzimatik kolorimetrik-End point)
<b>Total Bilirubin (mg/dL)</b>	Malloy-Evelyn metodu (Kolorimetrik metot-End point)
<b>Ürik Asit (mg/dL)</b>	Ürikaz ile (Enzimatik kolorimetrik metot-End point)
<b>ALP (U/L)</b>	p-nitrofenil fosfat ile (Kinetik kolorimetrik metot)
<b>LDH (U/L)</b>	NAD <sup>+</sup> →NADH dönüşümü (kinetik UV metot)
<b>CK (U/L)</b>	IFCC' ye göre temellendirilmiş kinetik UV metot
<b>TSH (µIU/mL)</b>	Biotinlenmiş monoklonal TSH' ye özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal TSH' ye özgü antikor kullanımı (ECLIA-Sandwich metot)
<b>ft3 (pg/mL)</b>	Biotinlenmiş T3 ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş anti-T3' e özgü antikor kullanımı (ECLIA-Yarışmalı metot)
<b>ft4 (ng/dL)</b>	Biotinlenmiş T4 ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş anti-T4' e özgü antikor kullanımı (ECLIA-Yarışmalı metot)
<b>Vitamin B12 (pg/mL)</b>	Biotin ile işaretli B12 vitamini ve rutenyum ile işaretli intrinsik faktör kullanımı (ECLIA-Yarışmalı metot)
<b>Folik Asit (ng/mL)</b>	Biotin ile işaretli folat ve rutenyum ile işaretli folata özgü doğal folat bağlayıcı protein kullanımı (ECLIA-Yarışmalı metot)

### 3.6. İnterferans' ın İstatistiksel Değerlendirmesi

Analitik interferansların değerlendirilmesinde Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI)' nin EP7 A2 kılavuzundan yararlanıldı.

Yüzde interferans;

$$\% \text{ İnterferans} = (\text{Konsantrasyon}_{\text{Test}} - \text{Konsantrasyon}_{\text{Bazal}}) / \text{Konsantrasyon}_{\text{Bazal}} \times$$

100 formülü ile belirlendi.

Elde edilen % interferans değerleri daha önce bildirilen tıbben kabul edilen % toplam hata değerleri (% total allowable error-%TEa) ile karşılaştırıldı (Wadsworth, 2017; Westgard, 2017). Farklı ilaç düzeylerinde saptanan % İnterferans değerlerinin bildirilen %TEa değerlerinin altında olması beklendi.

Herhangi bir ilaç düzeyinde % İnterferans değerinin bildirilen %TEa değerinden büyük olması durumunda interferansın %99 güven aralıkları belirlenerek tekrar incelendi.

İnterferans;

İnterferans = Konsantrasyon<sub>Test</sub> - Konsantrasyon<sub>Bazal</sub> formülü ile belirlendi. Bazal serum numunesi için belirlenen ortalama değer üzerinden total kabul edilebilir hata (TEa) limitleri belirlendi. Bazal serum numunesi (N=8) ve ilaç düzeyi (N=8) için elde edilen standart sapmaların ortalaması (SD<sub>ortalama</sub>) alındı. İnterferansın alt (GAa) ve üst (GAü) aralıkları;

$GAa = \text{İnterferans} - 2,81 \times SD_{\text{ortalama}} / N^{0,5}$  formülü ile belirlendi.

$GAü = \text{İnterferans} + 2,81 \times SD_{\text{ortalama}} / N^{0,5}$  formülü ile belirlendi.

Eğer  $GAü < TEa$  ise interferansın anlamlı olmadığı sonucuna varıldı. Eğer  $GAa < TEa < GAü$  veya  $TEa < GAa$  olması durumunda ise interferansın anlamlı olduğu değerlendirildi.

Testlere ait % Toplam hata (%TE<sub>Test</sub>) değerleri;

$\%TE_{\text{Test}} = \% \text{Bias} + 1,65 \times \%CV$  olarak hesaplandı.

Referans değişim değeri (reference change value-RCV) aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (Fraser, 2001);

$$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Z = 1,96 değeri %95 olasılık ile (p<0,05) anlamlı bir değişiklik için kullanılmaktadır.

### **3.7. Proje Desteği ve Etik Kurul**

Bu çalışma Giresun Üniversitesi BAP Koordinasyon Birimi tarafından SAĞ-BAP-C-200515-01 numaralı proje olarak desteklendi.

Bu çalışma Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 21.04.2015 tarihli Etik Kurul Kararı (2015/16) uyarınca yürütüldü.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada değerlendirilen spektrofotometrik metotlarla ölçülen on altı biyokimya parametresi ve immunoassay metotlarla ölçülen diğer beş parametre için yapılan gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmalarından elde edilen sonuçlar **Tablo 4.1'** de gösterilmiştir.  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , parasetamol ve asetilsalisilik asidin bu çalışmada değerlendirilen yirmi bir parametre ölçümüne olan interferansların değerlendirildiği çalışma sonuçları sırasıyla **Tablo 4.2**, **Tablo 4.3** ve **Tablo 4.4'** te gösterilmiştir. Ek olarak  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ 'ın sulu çözeltilerdeki karbonat grubunun interfere edici etkisinin değerlendirilmesinde bu ilacın subterapötik, terapötik ve toksik konsantrasyonlarına uygun  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  için elde edilen sonuçlar ise **Tablo 4.5'** te gösterilmiştir.

% İnterferansların değerlendirilmesinde kullanılan %TEa değerleri için Westgard ile Ricós ve arkadaşlarının çalışmaları esas alınmıştır (Ricós ve ark., 1999; Westgard, 2017). Ancak, serum vitamin B12 için bu iki kaynakta %TEa değerleri bildirilmediği için Wadsworth Center of the New York State Department of Health tarafından bildirilen değerler kullanılmıştır (Wadsworth, 2017).

İnterferans çalışmalarından elde edilen sonuçlarla 3 ilaç için de sadece asetilsalisilik asidin toksik düzeylerinin FT3 ve FT4 ölçümleri üzerine pozitif in vitro interferansları saptanmıştır (**Tablo 4.4**). Bu ilacın bu dozunda FT3 ve FT4 için elde edilen % İnterferans değerleri sırasıyla %12,27 (%TEa: %11,3) ve %12,40 (%TEa: %8) idi. Asetilsalisilik asidin toksik dozu için elde edilen interferans değerleri CLSI' nın EP7 A2 kılavuzunda bildirilen %95 güven aralıkları ile değerlendirilmiştir. FT3 ve FT4 için hesaplanan interferansların GAa değerlerinin (sırasıyla +0,372 pg/mL ve +0,143 ng/dL) bu iki parametre için belirlenen kabul edilebilir aralıklarının üst değerlerinin (sırasıyla +0,368 pg/mL ve +0,103 ng/dL) üzerinde olduğu saptanmıştır (**Tablo 4.6**, **Şekil 4.1**).

**Tablo 4.1. Spektrofotometrik metotlarla ölçülen on altı biyokimya parametresi ve immunoassay metotlarla ölçülen diğer beş parametre için yapılan gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik çalışmalarından elde edilen sonuçlar**

	Gün İçi Tekrarlanabilirlik Çalışması (N=20)			Günler Arası Tekrarlanabilirlik Çalışması (N=20)		
	X <sub>1</sub>	SD <sub>1</sub>	%CV <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	SD <sub>2</sub>	%CV <sub>2</sub>
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	77,80	0,77	0,99	74,35	2,72	3,66
<b>Üre (mg/dL)</b>	19,35	0,59	3,03	18,95	0,51	2,69
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,62	0,02	2,85	0,61	0,04	7,34
<b>T. Protein (g/dL)</b>	6,30	0,08	1,28	6,11	0,15	2,49
<b>Albümin (g/dL)</b>	4,19	0,06	1,53	4,06	0,14	3,43
<b>AST (U/L)</b>	16,60	0,50	3,03	15,45	1,00	6,46
<b>ALT (U/L)</b>	18,15	0,37	2,02	15,55	1,70	10,94
<b>GGT (U/L)</b>	14,90	0,64	4,30	14,15	0,93	6,60
<b>T. Kolesterol (mg/dL)</b>	130,75	1,16	0,89	125,35	2,87	2,29
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	121,40	1,60	1,32	117,15	4,58	3,91
<b>HDL-Kol. (mg/dL)</b>	41,10	0,45	1,09	37,50	2,35	6,27
<b>T. Bilirubin (mg/dL)</b>	0,51	0,02	3,29	0,44	0,04	9,86
<b>Ürik Asit (mg/dL)</b>	3,97	0,02	0,55	3,78	0,18	4,66
<b>ALP (U/L)</b>	54,10	0,72	1,33	51,35	2,52	4,91
<b>LDH (U/L)</b>	141,50	1,32	0,93	129,60	8,12	6,27
<b>CK (U/L)</b>	81,90	0,85	1,04	76,15	3,13	4,11
<b>TSH (µIU/mL)</b>	1,27	0,02	1,71	1,27	0,02	1,38
<b>fT3 (pg/mL)</b>	3,26	0,02	0,76	3,27	0,05	1,61
<b>fT4 (ng/dL)</b>	1,28	0,01	1,05	1,25	0,02	1,76
<b>Vitamin B12 (pg/mL)</b>	274,29	8,13	2,96	254,39	16,77	6,59
<b>Folik Asit (ng/mL)</b>	7,62	0,41	5,32	7,71	0,46	5,91

**Tablo 4.2. Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>' ın subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (%TE<sub>Test</sub>) ve %TEa değerleri**

	Bazal Serum Havuzu		Subterapötik (0,3 mmol/L)				Terapötik (0,8 mmol/L)				Toksik (3,5 mmol/L)				%TEa
	X	SD	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	
Glukoz (mg/dL)	77,88	0,60	75,88	0,33	<b>-2,57</b>	3,3	76,75	0,66	<b>-1,45</b>	2,9	77,75	0,66	<b>-0,17</b>	1,6	6,96
Üre (mg/dL)	19,50	0,53	19,00	0,00	<b>-2,56</b>	2,6	19,38	0,52	<b>-0,62</b>	5,0	19,13	0,99	<b>-1,90</b>	10,4	15,55
Kreatinin (mg/dL)	0,62	0,02	0,59	0,01	<b>-4,84</b>	7,6	0,60	0,01	<b>-3,23</b>	6,0	0,62	0,02	<b>0,00</b>	5,3	8,87
T. Protein (g/dL)	6,28	0,10	6,13	0,06	<b>-2,39</b>	4,0	6,21	0,05	<b>-1,11</b>	2,4	6,24	0,07	<b>-0,64</b>	2,5	3,63
Albümin (g/dL)	4,21	0,06	4,05	0,08	<b>-3,80</b>	7,1	4,20	0,05	<b>-0,24</b>	2,2	4,15	0,05	<b>-1,43</b>	3,4	4,07
AST (U/L)	16,38	0,52	16,50	0,53	<b>0,73</b>	6,0	16,13	0,35	<b>-1,53</b>	5,1	16,38	0,52	<b>0,00</b>	5,2	16,69
ALT (U/L)	18,00	0,00	18,25	0,71	<b>1,39</b>	7,8	18,00	0,00	<b>0,00</b>	0,0	18,00	0,00	<b>0,00</b>	0,0	27,48
GGT (U/L)	14,88	0,64	14,38	0,52	<b>-3,36</b>	9,3	14,63	0,52	<b>-1,68</b>	7,5	14,75	0,46	<b>-0,87</b>	6,0	22,11
T. Kolesterol (mg/dL)	130,88	1,25	128,38	1,41	<b>-1,91</b>	3,7	128,63	1,69	<b>-1,72</b>	3,9	130,25	0,89	<b>-0,48</b>	1,6	9,01
Trigliserit (mg/dL)	121,25	2,19	114,88	1,55	<b>-5,25</b>	7,5	116,25	1,67	<b>-4,12</b>	6,5	116,75	1,39	<b>-3,71</b>	5,7	25,99
HDL-Kol. (mg/dL)	41,13	0,35	39,50	0,53	<b>-3,96</b>	6,2	39,88	0,64	<b>-3,04</b>	5,7	40,75	0,46	<b>-0,92</b>	2,8	11,63
T. Bilirubin (mg/dL)	0,50	0,02	0,50	0,02	<b>0,00</b>	6,6	0,49	0,01	<b>-2,00</b>	5,4	0,51	0,01	<b>2,00</b>	5,2	26,94
Ürik Asit (mg/dL)	3,97	0,03	3,89	0,03	<b>-2,02</b>	3,3	3,89	0,02	<b>-2,02</b>	2,9	3,95	0,02	<b>-0,50</b>	1,3	11,97
ALP (U/L)	54,13	0,64	51,88	0,35	<b>-4,16</b>	5,3	52,00	0,76	<b>-3,93</b>	6,3	52,75	0,46	<b>-2,55</b>	4,0	12,04
LDH (U/L)	141,25	1,58	139,50	2,56	<b>-1,24</b>	4,3	142,63	1,77	<b>0,98</b>	3,0	140,25	1,83	<b>-0,71</b>	2,9	11,4
CK (U/L)	81,88	0,35	80,38	0,92	<b>-1,83</b>	3,7	81,25	0,89	<b>-0,77</b>	2,6	81,50	1,07	<b>-0,46</b>	2,6	30,3
TSH (µIU/mL)	1,28	0,02	1,27	0,00	<b>-0,78</b>	0,8	1,27	0,01	<b>-0,78</b>	2,1	1,27	0,02	<b>-0,78</b>	3,4	23,7
ft3 (pg/mL)	3,26	0,03	3,26	0,03	<b>0,00</b>	1,5	3,24	0,05	<b>-0,61</b>	3,2	3,24	0,05	<b>-0,61</b>	3,2	11,3
ft4 (ng/dL)	1,29	0,02	1,26	0,01	<b>-2,33</b>	3,6	1,26	0,02	<b>-2,33</b>	4,9	1,26	0,01	<b>-2,33</b>	3,6	8
Vitamin B12 (pg/mL)	274,74	7,85	262,16	9,25	<b>-4,58</b>	10,4	265,91	12,76	<b>-3,21</b>	11,1	265,60	13,17	<b>-3,33</b>	11,5	25
Folik Asit (ng/mL)	7,82	0,28	7,25	0,27	<b>-7,29</b>	13,4	7,67	0,31	<b>-1,92</b>	8,6	7,76	0,43	<b>-0,77</b>	9,9	39

% İnt.: % İnterferans, %TEa: Kabul edilebilir % toplam hata, X: Ortalama, SD: Standart sapma, %TE<sub>Test</sub>: Teste ait % toplam hata

**Tablo 4.3. Parasetamol' ün subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (%TE<sub>Test</sub>) ve %TE<sub>a</sub> değerleri**

	Bazal Serum Havuzu		Subterapötik (40 µmol/L)				Terapötik (160 µmol/L)				Toksik (2100 µmol/L)				%TE <sub>a</sub>
	X	SD	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	
Glukoz (mg/dL)	77,88	0,60	77,13	0,60	<b>-0,96</b>	2,2	77,50	0,50	<b>-0,49</b>	1,6	78,25	0,66	<b>0,48</b>	1,9	6,96
Üre (mg/dL)	19,50	0,53	19,38	0,52	<b>-0,62</b>	5,0	19,38	0,74	<b>-0,62</b>	6,9	19,38	0,52	<b>-0,62</b>	5,0	15,55
Kreatinin (mg/dL)	0,62	0,02	0,61	0,01	<b>-1,61</b>	4,3	0,61	0,02	<b>-1,61</b>	7,0	0,61	0,01	<b>-1,61</b>	4,3	8,87
T. Protein (g/dL)	6,28	0,10	6,19	0,07	<b>-1,43</b>	3,3	6,24	0,02	<b>-0,64</b>	1,2	6,26	0,04	<b>-0,32</b>	1,4	3,63
Albümin (g/dL)	4,21	0,06	4,11	0,10	<b>-2,38</b>	6,4	4,20	0,05	<b>-0,24</b>	2,2	4,14	0,05	<b>-1,66</b>	3,7	4,07
AST (U/L)	16,38	0,52	16,75	0,46	<b>2,26</b>	6,8	16,63	0,52	<b>1,53</b>	6,7	16,63	0,52	<b>1,53</b>	6,7	16,69
ALT (U/L)	18,00	0,00	18,00	0,00	<b>0,00</b>	0,0	18,00	0,00	<b>0,00</b>	0,0	18,25	0,46	<b>1,39</b>	5,5	27,48
GGT (U/L)	14,88	0,64	14,25	0,71	<b>-4,23</b>	12,5	15,13	0,35	<b>1,68</b>	5,5	14,88	0,64	<b>0,00</b>	7,1	22,11
T. Kolesterol (mg/dL)	130,88	1,25	129,13	2,17	<b>-1,34</b>	4,1	130,13	1,13	<b>-0,57</b>	2,0	129,88	0,83	<b>-0,76</b>	1,8	9,01
Trigliserit (mg/dL)	121,25	2,19	116,88	1,89	<b>-3,60</b>	6,3	117,75	1,28	<b>-2,89</b>	4,7	117,38	1,19	<b>-3,19</b>	4,9	25,99
HDL-Kol. (mg/dL)	41,13	0,35	40,00	0,76	<b>-2,75</b>	5,9	40,75	0,46	<b>-0,92</b>	2,8	40,38	0,52	<b>-1,82</b>	3,9	11,63
T. Bilirubin (mg/dL)	0,50	0,02	0,51	0,01	<b>2,00</b>	5,2	0,50	0,01	<b>0,00</b>	3,3	0,51	0,02	<b>2,00</b>	8,5	26,94
Ürik Asit (mg/dL)	3,97	0,03	3,92	0,03	<b>-1,26</b>	2,5	3,97	0,03	<b>0,00</b>	1,2	3,98	0,04	<b>0,25</b>	1,9	11,97
ALP (U/L)	54,13	0,64	52,63	0,52	<b>-2,77</b>	4,4	53,25	0,46	<b>-1,63</b>	3,1	53,50	0,76	<b>-1,16</b>	3,5	12,04
LDH (U/L)	141,25	1,58	140,38	1,30	<b>-0,62</b>	2,1	141,50	1,07	<b>0,18</b>	1,4	140,75	1,39	<b>-0,35</b>	2,0	11,4
CK (U/L)	81,88	0,35	81,50	1,07	<b>-0,46</b>	2,6	82,00	0,93	<b>0,15</b>	2,0	82,50	0,93	<b>0,76</b>	2,6	30,3
TSH (µIU/mL)	1,28	0,02	1,28	0,01	<b>0,00</b>	1,3	1,27	0,02	<b>-0,78</b>	3,4	1,28	0,01	<b>0,00</b>	1,3	23,7
fT3 (pg/mL)	3,26	0,03	3,25	0,03	<b>-0,31</b>	1,8	3,19	0,02	<b>-2,15</b>	3,2	3,12	0,02	<b>-4,29</b>	5,3	11,3
fT4 (ng/dL)	1,29	0,02	1,26	0,02	<b>-2,33</b>	4,9	1,29	0,01	<b>0,00</b>	1,3	1,27	0,01	<b>-1,55</b>	2,8	8
Vitamin B12 (pg/mL)	274,74	7,85	254,21	8,82	<b>-7,47</b>	13,2	264,49	13,87	<b>-3,73</b>	12,4	265,57	9,94	<b>-3,34</b>	9,5	25
Folik Asit (ng/mL)	7,82	0,28	7,44	0,21	<b>-4,86</b>	9,5	7,54	0,49	<b>-3,58</b>	14,3	7,55	0,33	<b>-3,45</b>	10,7	39

% İnt.: % İnterferans, %TE<sub>a</sub>: Kabul edilebilir % toplam hata, X: Ortalama, SD: Standart sapma, %TE<sub>Test</sub>: Teste ait % toplam hata

**Tablo 4.4. Asetilsalisilik asidin subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (%TE<sub>Test</sub>) ve %TE<sub>a</sub> değerleri**

	Bazal Serum Havuzu		Subterapötik (0,35 mmol/L)				Terapötik (1,0 mmol/L)				Toksik (3,3 mmol/L)				%TE <sub>a</sub>
	X	SD	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	
Glukoz (mg/dL)	77,88	0,60	78,00	1,00	<b>0,15</b>	2,3	78,75	0,43	<b>1,18</b>	2,1	77,50	0,50	<b>-0,49</b>	1,6	6,96
Üre (mg/dL)	19,50	0,53	19,38	0,52	<b>-0,62</b>	5,0	19,50	1,07	<b>0,00</b>	9,1	19,50	0,53	<b>0,00</b>	4,5	15,55
Kreatinin (mg/dL)	0,62	0,02	0,60	0,02	<b>-3,23</b>	8,7	0,61	0,02	<b>-1,61</b>	7,0	0,62	0,02	<b>0,00</b>	5,3	8,87
T. Protein (g/dL)	6,28	0,10	6,25	0,10	<b>-0,48</b>	3,1	6,37	0,04	<b>1,43</b>	2,5	6,24	0,05	<b>-0,64</b>	2,0	3,63
Albümin (g/dL)	4,21	0,06	4,15	0,05	<b>-1,43</b>	3,4	4,25	0,05	<b>0,95</b>	2,9	4,20	0,14	<b>-0,24</b>	5,7	4,07
AST (U/L)	16,38	0,52	16,25	0,46	<b>-0,79</b>	5,5	16,75	0,46	<b>2,26</b>	6,8	16,00	0,00	<b>-2,32</b>	2,3	16,69
ALT (U/L)	18,00	0,00	17,75	0,46	<b>-1,39</b>	5,7	18,38	0,52	<b>2,11</b>	6,8	17,50	0,76	<b>-2,78</b>	9,9	27,48
GGT (U/L)	14,88	0,64	15,13	0,64	<b>1,68</b>	8,7	15,13	0,35	<b>1,68</b>	5,5	14,88	0,83	<b>0,00</b>	9,2	22,11
T. Kolesterol (mg/dL)	130,88	1,25	130,25	1,28	<b>-0,48</b>	2,1	132,50	1,07	<b>1,24</b>	2,6	130,00	0,93	<b>-0,67</b>	1,9	9,01
Trigliserit (mg/dL)	121,25	2,19	118,38	1,60	<b>-2,37</b>	4,6	120,50	0,93	<b>-0,62</b>	1,9	117,88	1,81	<b>-2,78</b>	5,3	25,99
HDL-Kol. (mg/dL)	41,13	0,35	40,63	0,52	<b>-1,22</b>	3,3	41,38	0,52	<b>0,61</b>	2,7	40,50	0,53	<b>-1,53</b>	3,7	11,63
T. Bilirubin (mg/dL)	0,50	0,02	0,52	0,02	<b>4,00</b>	10,3	0,51	0,01	<b>2,00</b>	5,2	0,50	0,01	<b>0,00</b>	3,3	26,94
Ürik Asit (mg/dL)	3,97	0,03	3,97	0,03	<b>0,00</b>	1,2	3,99	0,05	<b>0,50</b>	2,6	3,94	0,03	<b>-0,76</b>	2,0	11,97
ALP (U/L)	54,13	0,64	53,50	0,53	<b>-1,16</b>	2,8	54,38	0,74	<b>0,46</b>	2,7	53,63	0,92	<b>-0,92</b>	3,8	12,04
LDH (U/L)	141,25	1,58	142,00	1,93	<b>0,53</b>	2,8	143,88	2,90	<b>1,86</b>	5,2	140,25	1,04	<b>-0,71</b>	1,9	11,4
CK (U/L)	81,88	0,35	82,75	0,89	<b>1,06</b>	2,8	83,38	1,06	<b>1,83</b>	3,9	81,88	0,64	<b>0,00</b>	1,3	30,3
TSH (µIU/mL)	1,28	0,02	1,28	0,01	<b>0,00</b>	1,3	1,30	0,01	<b>1,56</b>	2,8	1,25	0,02	<b>-2,34</b>	5,0	23,7
fT3 (pg/mL)	3,26	0,03	3,28	0,04	<b>0,61</b>	2,6	3,41	0,03	<b>4,60</b>	6,1	3,66	0,05	<b>12,27</b>	14,5	11,3
fT4 (ng/dL)	1,29	0,02	1,29	0,02	<b>0,00</b>	2,6	1,31	0,03	<b>1,55</b>	5,3	1,45	0,03	<b>12,40</b>	15,8	8
Vitamin B12 (pg/mL)	274,74	7,85	262,54	6,00	<b>-4,44</b>	8,2	259,46	6,10	<b>-5,56</b>	9,4	274,19	11,79	<b>-0,20</b>	7,3	25
Folik Asit (ng/mL)	7,82	0,28	7,89	0,17	<b>0,90</b>	4,5	8,03	0,18	<b>2,69</b>	6,4	7,29	0,39	<b>-6,78</b>	15,6	39

% İnt.: % İnterferans, %TE<sub>a</sub>: Kabul edilebilir % toplam hata, X: Ortalama, SD: Standart sapma, %TE<sub>Test</sub>: Teste ait % toplam hata



**Tablo 4.5. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>' ın subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında yapılan çalışmalardan (bazal serum havuzu ve her üç seviye için N=8) elde edilen ortalama (X), standart sapma (SD), % Interferans, teste ait % toplam hata (%TE<sub>Test</sub>) ve %TEa değerleri**

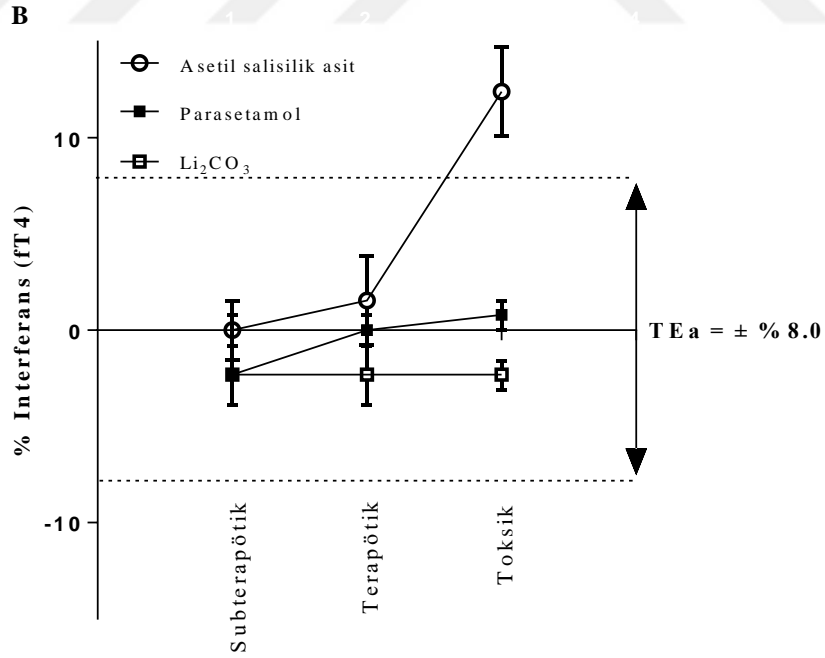
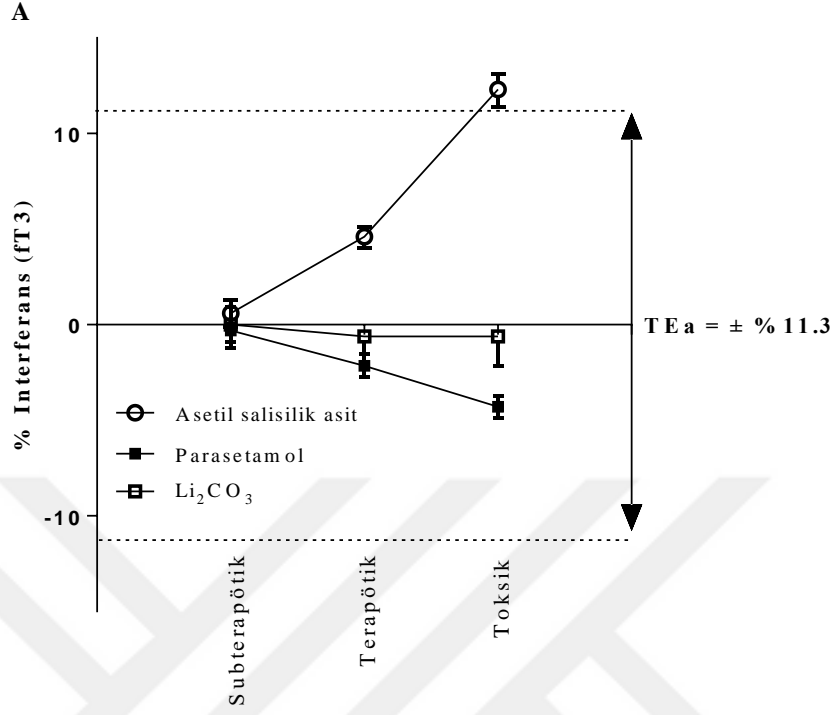
	Bazal Serum Havuzu		Subterapötik (0,3 mmol/L)				Terapötik (0,8 mmol/L)				Toksik (3,5 mmol/L)				%TEa
	X	SD	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	X	SD	% İnt.	% TE <sub>Test</sub>	
Glukoz (mg/dL)	77,88	0,60	77,63	0,86	<b>-0,32</b>	2,1	78,00	0,87	<b>0,15</b>	2,0	78,63	0,99	<b>0,96</b>	3,0	6,96
Üre (mg/dL)	19,50	0,53	19,00	0,53	<b>-2,56</b>	7,2	19,38	0,52	<b>-0,62</b>	5,0	19,25	0,89	<b>-1,28</b>	8,9	15,55
Kreatinin (mg/dL)	0,62	0,02	0,60	0,03	<b>-3,23</b>	11,5	0,60	0,02	<b>-3,23</b>	8,7	0,62	0,02	<b>0,00</b>	5,3	8,87
T. Protein (g/dL)	6,28	0,10	6,22	0,04	<b>-0,96</b>	2,0	6,27	0,07	<b>-0,16</b>	2,0	6,31	0,07	<b>0,48</b>	2,3	3,63
Albümin (g/dL)	4,21	0,06	4,15	0,08	<b>-1,43</b>	4,6	4,23	0,07	<b>0,48</b>	3,2	4,21	0,06	<b>0,00</b>	2,4	4,07
AST (U/L)	16,38	0,52	16,63	0,52	<b>1,53</b>	6,7	16,38	0,52	<b>0,00</b>	5,2	16,75	0,46	<b>2,26</b>	6,8	16,69
ALT (U/L)	18,00	0,00	17,88	0,64	<b>-0,67</b>	6,6	17,88	0,35	<b>-0,67</b>	3,9	18,13	0,35	<b>0,72</b>	3,9	27,48
GGT (U/L)	14,88	0,64	14,75	0,46	<b>-0,87</b>	6,0	15,00	0,53	<b>0,81</b>	6,6	15,13	0,64	<b>1,68</b>	8,7	22,11
T. Kolesterol (mg/dL)	130,88	1,25	130,25	1,04	<b>-0,48</b>	1,8	130,75	1,04	<b>-0,10</b>	1,4	131,63	0,74	<b>0,57</b>	1,5	9,01
Trigliserit (mg/dL)	121,25	2,19	118,13	1,13	<b>-2,57</b>	4,1	117,88	2,10	<b>-2,78</b>	5,7	119,38	1,69	<b>-1,54</b>	3,9	25,99
HDL-Kol. (mg/dL)	41,13	0,35	40,63	0,52	<b>-1,22</b>	3,3	40,75	0,46	<b>-0,92</b>	2,8	41,00	0,00	<b>-0,32</b>	0,3	11,63
T. Bilirubin (mg/dL)	0,50	0,02	0,52	0,01	<b>4,00</b>	7,2	0,51	0,02	<b>2,00</b>	8,5	0,51	0,01	<b>2,00</b>	5,2	26,94
Ürik Asit (mg/dL)	3,97	0,03	3,93	0,03	<b>-1,01</b>	2,3	3,97	0,03	<b>0,00</b>	1,2	4,00	0,03	<b>0,76</b>	2,0	11,97
ALP (U/L)	54,13	0,64	53,25	0,71	<b>-1,63</b>	3,8	53,38	0,52	<b>-1,39</b>	3,0	53,63	1,06	<b>-0,92</b>	4,2	12,04
LDH (U/L)	141,25	1,58	141,13	2,17	<b>-0,08</b>	2,6	141,38	1,51	<b>0,09</b>	1,9	143,13	1,13	<b>1,33</b>	2,6	11,4
CK (U/L)	81,88	0,35	81,38	1,19	<b>-0,61</b>	3,0	82,00	0,76	<b>0,15</b>	1,7	82,88	0,64	<b>1,22</b>	2,5	30,3
TSH (µIU/mL)	1,28	0,02	1,27	0,02	<b>-0,78</b>	3,4	1,27	0,03	<b>-0,78</b>	4,7	1,27	0,02	<b>-0,78</b>	3,4	23,7
fT3 (pg/mL)	3,26	0,03	3,25	0,03	<b>-0,31</b>	1,8	3,26	0,02	<b>0,00</b>	1,0	3,27	0,05	<b>0,31</b>	2,8	11,3
fT4 (ng/dL)	1,29	0,02	1,28	0,02	<b>-0,78</b>	3,4	1,26	0,02	<b>-2,33</b>	4,9	1,29	0,02	<b>0,00</b>	2,6	8
Vitamin B12 (pg/mL)	274,74	7,85	271,10	9,57	<b>-1,32</b>	7,1	256,78	10,03	<b>-6,54</b>	13,0	276,26	8,18	<b>0,55</b>	5,4	25
Folik Asit (ng/mL)	7,82	0,28	7,76	0,32	<b>-0,77</b>	7,6	7,73	0,49	<b>-1,15</b>	11,6	7,60	0,38	<b>-2,81</b>	11,1	39

% İnt.: % İnterferans, %TEa: Kabul edilebilir % toplam hata, X: Ortalama, SD: Standart sapma, %TE<sub>Test</sub>: Teste ait % toplam hata

**Tablo 4.6. Toksik dozlarında fT3 ve fT4 ölçümlerinde pozitif in vitro interferansları saptanan asetilsalisilik asit için interferansların CLSI' nün EP7 A2 kılavuzunda bildirilen %99 güven aralıklarında değerlendirilmesi**

		N	X	SD	İnterferans	İnterferans (Alt Güven Limiti)	İnterferans (Üst Güven Limiti)	Kabul edilebilir aralık
<b>fT3 (pg/mL)</b>	<b>Bazal serum havuzu</b>	8	3,26	0,03				±0,368 pg/mL
	<b>Subterapötik (0,35 mmol/L)</b>	8	3,28	0,04	+0,020 pg/mL	-0,004 pg/mL	+0,044 pg/mL	
	<b>Terapötik (1,0 mmol/L)</b>	8	3,41	0,03	+0,150 pg/mL	+0,129 pg/mL	+0,171 pg/mL	
	<b>Toksik (3,3 mmol/L)</b>	8	3,66	0,05	<b>+0,400 pg/mL</b>	<b>+0,372 pg/mL</b>	<b>+0,428 pg/mL</b>	
<b>fT4 (ng/dL)</b>	<b>Bazal serum havuzu</b>	8	1,29	0,02				±0,103 ng/dL
	<b>Subterapötik (0,35 mmol/L)</b>	8	1,29	0,02	+0	+0	+0	
	<b>Terapötik (1,0 mmol/L)</b>	8	1,31	0,03	+0,020 ng/dL	+0,003 ng/dL	+0,037 ng/dL	
	<b>Toksik (3,3 mmol/L)</b>	8	1,45	0,03	<b>+0,160 ng/dL</b>	<b>+0,143 ng/dL</b>	<b>+0,177 ng/dL</b>	

%95 olasılık ile ( $p < 0,05$ ) anlamlı bir değişiklik  $RCV_{fT3} = \%22,1$  ve  $RCV_{fT4} = \%16,1$  idi.



**Şekil 4.1.** 3 farklı ilacın subterapötik, terapötik ve toksik dozlarında fT3 (A) ve fT4 (B) için belirlenen in vitro interferanslar. % Interferanslar %90 güven aralığında gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Tıbbi laboratuvar testlerinin serum ölçümlerine, tıbbi uygulamalarda sık kullanılan  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , parasetamol ve asetilsalisilik asidin subterapötik, terapötik ve toksik konsantrasyonlardaki olası interferans yapıcı etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada asetilsalisilik asidin sadece toksik dozlarında kompetitif ECLIA metodu ile fT3 ve fT4 ölçümlerinde in vitro pozitif interferanslar saptandı. Asetilsalisilik asidin diğer terapötik ve subterapötik dozlarında fT3 ve fT4 ölçümlerinde anlamlı bir in vitro interferans saptanmadığı gibi; bu ilacın üç dozunun spektrofotometrik metotlarla ölçülen on altı biyokimya parametresi ve immünokimyasal metotlarla ölçülen diğer dört parametre analizlerinde de anlamlı bir in vitro interferansı saptanmadı. Ek olarak bu çalışmada değerlendirilen  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  ve parasetamol' ün her birinin her üç dozunun spektrofotometrik metotlarla ölçülen on altı parametre ve immünokimyasal metotlarla ölçülen beş parametre analizlerinde de anlamlı bir in vitro interferans saptanmadı.

Terapötik amaçla kullanılan salisilatlar içinde en çok kullanılan form olan asetilsalisilik asit bağırsaklardan emilim sonrası sirkülasyona verildiğinde karaciğer ve kanda bulunan esterazlar tarafından hızla deasetillenerek aktif formu olan salisilik aside dönüştürülür (Mays ve ark., 1984). Asetilsalisilik asidin serum yarı ömrü yaklaşık 20 dakika olup, aktif form olan salisilik asidin serum yarı ömrü ise doza bağlı olarak 3-20 saat arasında değişir (Levy, 1965; Rowland ve ark., 1967; Pedersen ve FitzGerald, 1984). Serum salisilik asit düzeylerinin %50-80' i proteinlere özellikle albümine bağlı olarak bulunur (Ekwall ve ark., 1998). Numune hazırlanma sürecini içeren preanalitik fazda geçen süre dikkate alındığında rutin uygulamalarda asetilsalisilik asit alınımının direkt bir göstergesi olan serum salisilik asit düzeylerinin ölçümü ön plandadır (Rubak ve ark., 2013). Aktif form olan salisilik asidin özellikle düşük konsantrasyonlardaki minimum yarı ömrü 2-3 saattir. İlacın temel eliminasyonu karaciğer ve böbreklerle gerçekleşmesine rağmen bu çalışmada aynı gün içinde hazırlanan serum numunelerin analizlerinin bu süreyi geçmemesine dikkat edilmiştir.

Asetilsalisilik asit klinik uygulamalarda analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik olarak kullanılmaktadır (Vane, 1976). Hafif-orta derecede intoksikasyonlarda ateş, takipne, kulak çınlaması, asit-baz denge bozuklukları, anyon gap artışı, letarji, hafif dehidrasyon, bulantı ve kusma gözlemlenirken; şiddetli intoksikasyonlarda ensefalopati, koma, hipotansiyon, pulmoner ödem, nöbetler, pıhtılaşma bozuklukları, serebral ödem, disritmiler ve böbrek yetmezliği gözlemlenebilir (Patel ve ark., 1990). NCCLS' in EP7-

A2 kılavuzunda terapötik serum salisilat konsantrasyonları 0,72-2,17 mmol/L olarak bildirilmiş olup (McEnroe ve ark., 2005), Done nomogramına göre serum salisilat düzeyinin 2,90 mmol/L' den düşük olması asemptomatik, 3,62 mmol/L' den yüksek olması hafif, 5,07 mmol/L' den yüksek olması orta şiddette, 7,24 mmol/L' den yüksek olması ise şiddetli bir intoksikasyonu düşündürür (Done, 1960). Liyofilize asetilsalisilik asidin çözünmesinin uzun olmasından dolayı bu çalışmada önce çözücü olarak suyun kullanıldığı çözeltiler hazırlandı. Bu çözeltilerden bir birim hacim dört birim hacim bazal serum havuzu ile karıştırılıp (dilüsyon oranı 1/5) subterapötik, terapötik ve toksik düzeylerde salisilat konsantrasyonları elde edilerek numuneler üç saati geçmeden analiz edildi. Özellikle T3 ve T4 hormonları için bağlayıcı protein konsantrasyonlarının dramatik etkilenmemesi için belirtilen dilüsyon oranının altına inilmemeye çalışıldı. Ancak bu durumda asetilsalisilik asit için maksimum çözünürlük değeri 15mg/5mL su olduğundan belirtilen oranlar dikkate alındığında salisilat konsantrasyonları için en fazla 3,3 mmol/L' lik toksik düzeyler elde edilebildi ve bu düzey hafif seyirli salisilat intoksikasyonu için uyumlu idi.

Bu çalışmamızda spektrofotometrik ve immünokimyasal analizler için değerlendirilen parametrelerden sadece fT3 ve fT4 ölçümlerinde sadece asetilsalisilik asidin toksik konsantrasyonlarında anlamlı bir in vitro interferans saptanmıştır. fT3 ve fT4' ün immünokimyasal analizleri biyotinlenmiş T3 ve T4' ün kullanıldığı kompetitif ECLIA metoduyla yapılmıştır. İmmünokimyasal analizlerle serumda konsantrasyonların belirlendiği çoğu parametreden farklı olarak bağlanmamış ve biyolojik olarak aktif formlar olan fT4 toplam T4' ün yalnızca %0,03' ünü temsil ederken, fT3 toplam T3' ün yalnızca %0,2-0,4' ünü temsil eder. Geri kalan T3 ve T4 inaktif ve serum proteinlerine ( tiroksin bağlayıcı globülin, pre-albümin, albümin) bağlıdır (Oppenheimer, 1968; DeGroot ve ark., 1984; Ekins, 1990). T3 ve T4' ün serum proteinlerine bağlanmasını etkileyen faktörlerle (pH değişiklikleri ve ilaçlar gibi) serbest formların düzeyleri artabilir (Stockigt ve Lim, 2009). T3 ve T4' ün bağlandığı proteinlerle yarışmaya giren terapötik amaçlı kullanılan farklı ilaçların in vitro etkilerine yönelik daha önce yapılan çalışmalarda salisilatın T3 ve T4' e kıyasla proteinlere olan afinitesinin daha düşük olmasına rağmen, T3 ve T4 yer değiştirmelerinde dikkate değer bir etkisinin olduğu belirtilmiştir (Stockigt ve ark., 1985; Stockigt ve ark., 1997). Bu çalışmalarda salisilatın yaklaşık 2 mmol/L' lik serum konsantrasyonlarından itibaren belirtilen in vitro etkileri göstermeye başladığı belirtilmiş olup, yaptığımız çalışmada 1 mmol/L' lik terapötik

konsantrasyonlarda fT3 ve fT4 için total kabul edilebilir hata değer aralığına girmelerine rağmen belirlenen interferansların dikkate değer artışları dikkat çekmiştir. Serum salisilat konsantrasyon değerlerinin 3,3 mmol/L' ye ulaştığında ise terapötik düzeylere göre % interferans değerlerinde fT3 için 2,67 kat, fT4 için 8 katlık bir artış saptandı. Ancak her iki parametrenin toksik salisilat konsantrasyonlarda % interferans değerleri benzerdi. Bu durum terapötik salisilat konsantrasyonlarında in vitro etkinin fT4' e kıyasla fT3' ün immünokimyasal analizlerinde daha etkili olduğu, ancak serum salisilat konsantrasyonlarının artmasına bağlı in vitro etkinin profillerinin benzeştiği belirlenmiştir. Terapötik salisilat konsantrasyonlarında in vitro etkinin fT3' ün immünokimyasal analizlerinde daha etkili olmasının nedeni olarak toplam T3 içinde albümine bağlı olan formların yüzdesinin T4'e kıyasla daha yüksek olması söylenebilir (sırasıyla %20-25 ve %5-10) (Koulouri ve ark., 2013).

Daha önceki çalışmalarda fT3 ve fT4 için bildirilen birey-içi ve bireyler-arası biyolojik varyasyon değerleri sırasıyla 7,9/17,6 ve 5,7/12,1 idi (Ricós ve ark., 1999; Westgard, 2017). Bu çalışmada birey-içi biyolojik varyasyon değerlerinden fT3 ve fT4 için referans değişim değerleri (reference change value-RCV) %95 olasılık ile ( $p < 0,05$ ) anlamlı bir değişiklik için sırasıyla %22,1 ve %16,1 olarak hesaplandı ve bu değerler toksik salisilat konsantrasyonlarda saptanan % interferans değerlerine yakın olmakla beraber yüksek idi. RCV değerlerinin bir bireyin bir parametre için seri ölçümlerinde elde edilen klinik açıdan anlamlı farklılığın değerlendirilmesinde kullanılması dikkate alındığında toksik konsantrasyonlarda elde edilen % interferans değerleri %95 olasılık ile klinik açıdan anlamlı farklılığı göstermemekteydi. Ancak bu çalışmada elde edilen %TEa değerlerinden yüksek % interferans değerlerinin hafif seyirli salisilat intoksikasyonu ile uyumlu olan 3,3 mmol/L' lik toksik salisilat konsantrasyonlarında elde edildiği dikkate alındığında ise, orta şiddetli ve şiddetli salisilat intoksikasyonları ile uyumlu olan 5,07 mmol/L' den ve 7,24 mmol/L' den yüksek salisilat konsantrasyonlarında elde edilecek % interferans değerlerinin aynı zamanda %95 olasılık ile klinik açıdan anlamlı farklılıkları gösterebileceğini düşündürmüştür.

İmmünokimyasal analiz yöntemlerinde belirli interferans kaynakları olarak matriks etkisi ile sinyal oluşumunun engellenmesi, analiz edilen antijene yapısal benzerlik gösteren moleküllerin neden olduğu çapraz reaksiyonlar, pH değişiklikleri gibi analiz edilen antijenin serum proteinlerine bağlanmasını etkileyen faktörler ve çok iyi tanımlanmamış endojen insan antikoru olan heterofilik antikoru etkileşimleri

sayılabilir (Kroll ve Elin, 1994). Bu çalışmada serum fT3 ve fT4 için toksik salisilat konsantrasyonlarında %TEa değerleri üzerinde saptanan interferansların en olası nedeni pH değişikliği nedeniyle antijenlerin serum proteinlerine bağlanmasının azalması olabilir. Bu durum dikkate alındığında bu çalışmada değerlendirilen TSH, vitamin B12 ve folat için belirtilen toksik konsantrasyonda anlamlı bir interferansın saptanmamasının nedeni olarak bu moleküllerin sirkülasyonda spesifik veya non-spesifik bir taşıyıcı moleküle ihtiyaç duymaması söylenebilir. Bulgularımız, bu çalışmada değerlendirilmeyen kortizol, testosteron, estradiol gibi serum proteinlerine bağlanan ancak çok küçük miktarlarda olan serbest formlarının aktif olduğu moleküllerin immünokimyasal analizlerinde de toksik salisilat konsantrasyonlarında bu çalışmada serum fT3 ve fT4 için saptanan interferanslara benzer girişimlerin saptanabileceğini düşündürmüştür.

Spektrofotometrik analizlerde bir analitin kantitatif ölçüm sonucuna etkisi olabilecek iki temel interferans örnek verilebilir. İlki spektrofotometrik analizlerde interferans kaynakları olarak numunedeki bir bileşenin analitik reaksiyon sırasında herhangi bir kimyasal değişikliğe sebebiyet vermeden analite benzer bir absorbans cevabına neden spektral interferanslar iken; ikincisi ise birçok substratın analitik reaksiyonun kimyasalları ile reaksiyona girerek analizi yapılacak analit konsantrasyonlarını etkilemesi ile karakterize kimyasal interferanslardır (Caraway ve Kammeyer, 1972; Glick ve Ryder, 1987; Kroll ve Elin, 1994; Grafmeyer ve ark., 1995). Asidik özellik gösteren asetilsalisilik asit ve salisilik asidin pKa değerleri sırasıyla 3,5 ve 2,97 dir (Pubchem, 2017). Spektrofotometrik analizleri yapılan rutin biyokimya parametrelerinin test prensipleri incelendiğinde renkli kompleks oluşumları veya enzimatik reaksiyonlarının gerçekleşmesi için in vitro şartlarda sağlanan pH değerleri asetilsalisilik asit ve salisilik asidin pKa değerlerinden oldukça uzak idi. Bu durum asetilsalisilik asit ve salisilik asidin interferans nedeni olarak in vitro şartlarda sağlanan pH değerlerinin anlamlı değişmesine neden olabilecek bir tamponlama yapamadığını göstermiştir. Reaktifler içinde bildirilen pKa değerlerine en yakın pH değerlerine sahip olanlar direkt bilirubin ve albümin R1 reaktifleri idi (sırasıyla pH değerleri 1,9 ve 4,1). Bu çalışmada asetilsalisilik asidin spektrofotometrik analizleri yapılan rutin biyokimya parametreleri üzerine ifade edilen mekanizmalara uygun %TEa değerlerini geçen anlamlı bir interferansı saptanmadı. Glukoz, üre ve kreatinin gibi sadece üç parametrenin değerlendirildiği Luna-Zaizar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Luna-

Záizar ve ark., 2015) asetilsalisilik asidin üç düzeyi için elde edilen sonuçlar ile bu çalışmanın sonuçları uyumlu idi. Ancak bu çalışmada değerlendirilmeyen iyonize kalsiyum için farklı serum salisilat konsantrasyonlarında serum kalsiyumunun albümine ve diğer komplekslere bağlanma düzeylerinin azalarak iyonize kalsiyum analizlerinde pozitif interferansların olabileceği düşünülmüştür.

Lityum manik-depresif (bipolar bozukluk) hastalarda özellikle manik fazın baskılanması amacıyla daha çok lityum karbonat şeklinde kullanılır (Price ve Heninger, 1994). Emilim birkaç saat içinde tamamlanır ve bu sürenin sonunda kanda maksimum konsantrasyonlara ulaşır. Suda erir polar bir molekül olduğundan vücudun su içeren bütün boşluklarına dağılır (Smith ve ark., 2014). Dar bir terapötik aralığı bulunan lityumun, bu aralığın üstündeki serum konsantrasyonlarında nörotoksik ve nefrotoksik etkileri ortaya çıkar. Kan konsantrasyonlarının 2 mmol/L' yi aşması durumunda merkezi sinir sistemi ile ilişkili yan etkiler belirginleşmeye başlarken, 3 mmol/L' yi aşması hayati risk oluşturur (Cummings ve ark., 1993). Bu çalışmada subterapötik, terapötik ve toksik lityum konsantrasyonlarında immünokimyasal ve spektrofotometrik metotlarla belirtilen analitlerin analizlerinde belirlenen %TEa değerlerini aşan anlamlı bir interferans saptanmadı. Yine bu çalışmada karbonatın olası karıştırıcı etkisinin değerlendirilmesi için sodyum karbonat ile subterapötik, terapötik ve toksik lityum konsantrasyonlarına uygun paralel çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların sonuçlarının lityum karbonat ile yapılan çalışma sonuçları ile benzer bir profilde olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen analitler için serum lityum düzeylerinin immünokimyasal ve spektrofotometrik analizlerde spektral, kimyasal veya analitlerin serum proteinlerine bağlanma düzeylerine etkileri gibi bir interferans nedeni olmadığı anlaşılmıştır.

Parasetamol dünyada en fazla kullanılan analjezik ve antipiretikdir. Gastrointestinal sistemden hızla emilerek terapötik dozlarda alınması durumunda yaklaşık 30-60 dakika sonra kanda maksimum düzeylere ulaşır. Büyük bir kısmı karaciğerde glukuronik asit ve sülfat konjugasyonu ile elimine edilirken, küçük bir kısmı toksisitesi çok yüksek olan hepatotoksik elektrofilik alkilleyici bir ara ürüne dönüşür. Parasetamol' ün terapötik düzeylerdeki yarılanma süresi 4 saatten az iken, toksik düzeylerde yarılanma süreleri 4 saatin üzerine çıkar (Moling ve ark., 2006). Bu yüzden ilacı yarı ömrünün izlenmesinde dörder saat aralıklarla alınan numunelerden elde edilen analiz sonuçları Rumack nomogramına girilerek hastanın hepatotoksisite



riski belirlenir (Rumack ve Bateman, 2012). Parasetamol' ün ana eliminasyon mekanizmaları karaciğerde olmasına rağmen, aynı gün içinde in vitro koşullarda hazırlanan serum numunelerinin analizlerinin bu süreyi geçmemesine dikkat edilmiştir. Bu çalışmada subterapötik, terapötik ve toksik parasetamol konsantrasyonlarında immünokimyasal ve spektrofotometrik metotlarla belirtilen analitlerin analizlerinde belirlenen %TEa değerlerini aşan anlamlı bir interferans saptanmadı. Glukoz, üre ve kreatinin gibi sadece üç parametrenin değerlendirildiği Luna-Zaizar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Luna-Záizar ve ark., 2015) parasetamol' ün üç düzeyi için elde edilen sonuçlar ile bu çalışmanın sonuçları uyumlu idi. Bu çalışmada değerlendirilen analitler için serum parasetamol düzeylerinin immünokimyasal ve spektrofotometrik analizlerde spektral, kimyasal veya analitlerin serum proteinlerine bağlanma düzeylerine etkileri gibi bir interferans nedeni olmadığı anlaşılmıştır.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Birincisi, bu çalışmada kliniklerden test istem sayıları yüksek olan ve rutin laboratuvar uygulamalarında immünokimyasal ve spektrofotometrik analizleri yapılan parametreler değerlendirilmiştir. Subterapötik, terapötik ve toksik ilaç düzeylerinde ve özellikle toksik salisilat konsantrasyonlarında serum proteinlerine bağlanan ve serbest formlarının analizleri klinik değerlendirmede önemli olan kortizol, testosteron, estradiol, iyonize kalsiyum gibi parametreler bu çalışmada değerlendirilememiştir. İkincisi, bu çalışmada serum salisilat konsantrasyonları için en fazla 3,3 mmol/L' lik toksik düzeyler elde edilebilmiştir ve bu düzey hafif seyirli salisilat intoksikasyonu için uyumlu idi. Orta şiddetli ve şiddetli salisilat intoksikasyonu ile uyumlu serum ilaç düzeylerinde analizleri yapılan parametreler için değerlendirme yapılamamıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Subterapötik, terapötik ve toksik serum parasetamol ve lityumun konsantrasyonlarının TSH, fT3, fT4, vitamin B12 ve folat gibi parametrelerin immünokimyasal metotlarla analizlerinde ve glukoz, üre, kreatinin, total protein, albümin, AST, ALT, GGT, total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, total bilirubin, ürik asit, ALP, LDH ve CK gibi parametrelerin spektrofotometrik metotlarla analizlerinde spektral, kimyasal veya analitlerin serum proteinlerine bağlanma düzeylerine etkileri gibi bir interferans nedeni olmadığı anlaşılmıştır. Ancak spektrofotometrik ve immünokimyasal analizler için değerlendirilen parametrelerden sadece fT3 ve fT4 ölçümlerinde sadece toksik salisilat konsantrasyonlarında anlamlı bir in vitro interferans saptanmış olup; salisilatın subterapötik, terapötik ve toksik konsantrasyonlarında diğer parametreler için %TEa değerlerini aşan anlamlı bir interferans saptanmamıştır. Serum salisilat konsantrasyonlarında belirlenen anlamlı in vitro interferansların nedeni olarak analitlerin serum proteinlerine bağlanmalarının azalmasına bağlı serbest form düzeylerinin artışı gösterilebilir. Bu sonuçlardan yola çıkarak subterapötik, terapötik ve toksik ilaç düzeylerinde ve özellikle toksik salisilat konsantrasyonlarında serum proteinlerine bağlanan ve serbest formlarının analizleri klinik değerlendirmelerde önemli olan kortizol, testosteron, estradiol, iyonize kalsiyum gibi parametreler için in vivo ve in vitro interferans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- Acar, G. ve Buldukoğlu, K. (2014). Bipolar Bozuklukta Psikoeđitimin Relapslara Etkisi: Sistematik Bir Derleme. *Psikiyatride Gncel Yaklařımlar*, 6(4).
- Allen, E. ve Rieman, W. (1953). Determining Only One Compound in Mixture. *Analytical Chemistry*, 25(9): 1325-1331.
- Armbruster, D. A. ve Alexander, D. B. (2006). Sample to sample carryover: a source of analytical laboratory error and its relevance to integrated clinical chemistry/immunoassay systems. *Clinica chimica acta*, 373(1): 37-43.
- Berth, M., Bosmans, E., Everaert, J., Dierick, J., Schiettecatte, J., Anckaert, E. ve Delanghe, J. (2006). Rheumatoid factor interference in the determination of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9). *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 44(9): 1137-1139.
- Berthod, C. ve Rey, F. (1988). Enormous cross-reactivity of hydrocortisone hemisuccinate in the "RIANEN" RIA kit for cortisol determination. *Clinical chemistry*, 34(6): 1358-1358.
- Boerman, O., Segers, M., Poels, L., Kenemans, P. ve Thomas, C. (1990). Heterophilic antibodies in human sera causing falsely increased results in the CA 125 immunofluorometric assay. *Clinical chemistry*, 36(6): 888-891.
- Caraway, W. T. ve Kammeyer, C. W. (1972). Chemical interference by drugs and other substances with clinical laboratory test procedures. *Clinica Chimica Acta*, 41: 395-434.
- Chang, C.-Y., Lu, J.-Y., Chien, T.-I., Kao, J.-T., Lin, M.-C., Shih, P.-C. ve Yan, S.-N. (2003). Interference caused by the contents of serum separator tubes in the Vitros CRP assay. *Annals of clinical biochemistry*, 40(3): 249-251.
- Clappers, N., Brouwer, M. ve Verheugt, F. (2007). Antiplatelet treatment for coronary heart disease. *Heart*, 93(2): 258-265.
- Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. (1992). Final rules and notice. 42 CFR Part 493. *Federal Register*, 57: 7188-7288.
- Cole, L. A., Shahabi, S., Butler, S. A., Mitchell, H., Newlands, E. S., Behrman, H. R. ve Verrill, H. L. (2001). Utility of commonly used commercial human chorionic gonadotropin immunoassays in the diagnosis and management of trophoblastic diseases. *Clinical Chemistry*, 47(2): 308-315.
- Cummings, M. A., Haviland, M. G., Wareham, J. G. ve Fontana, L. A. (1993). A prospective clinical evaluation of an equation to predict daily lithium dose. *The Journal of clinical psychiatry*.

- Datta, P. (2013). İmmün Yöntem Tasarımı ve İnterferans Mekanizmaları. In: Tıbbi Laboratuvarında Doğru Sonuç (Dasgupta, A. ve Sepulveda, J. L.), pp. 63-73, Palme Yayıncılık, Ankara.
- DeGroot, L., Larsen, P., Refetoff, S. ve Stanbury, J. (1984). Transport of thyroid hormone and cell uptake. *The Thyroid and Its Diseases*: 62-66.
- Done, A. K. (1960). Salicylate intoxication. *Pediatrics*, 26(5): 800-807.
- Ekins, R. (1990). Measurement of free hormones in blood. *Endocrine Reviews*, 11(1): 5-46.
- Ekwall, B., Clemedson, C., Crafoord, B., Hallander, S., Walum, E. ve Bondesson, I. (1998). MEIC Evaluation of Acute Systemic Toxicity: Part V. Rodent and Human Toxicity Data for the 50 Reference Chemicals. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*, 26: 571-616.
- Evans, M. J., Livesey, J. H., Ellis, M. J. ve Yandle, T. G. (2001). Effect of anticoagulants and storage temperatures on stability of plasma and serum hormones. *Clinical biochemistry*, 34(2): 107-112.
- Evenson M. E. ve Bermes, E. W. (2005). Spektrofotometrik Teknikler. In: Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler (Burtis, C. A. ve Ashwood, E. R.), pp. 56-73, Palme Yayıncılık, Ankara.
- Fahie-Wilson, M. ve Soule, S. (1997). Macroprolactinaemia: contribution to hyperprolactinaemia in a district general hospital and evaluation of a screening test based on precipitation with polyethylene glycol. *Annals of clinical biochemistry*, 34(3): 252-258.
- Fernando, S. A. ve Wilson, G. S. (1992). Studies of the 'hook'effect in the one-step sandwich immunoassay. *Journal of immunological methods*, 151(1-2): 47-66.
- Fitzmaurice, T. F., Brown, C., Rifai, N., Wu, A. H. ve Yeo, K.-T. J. (1998). False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. *Clinical Chemistry*, 44(10): 2212-2214.
- Fraser, C. G. (2001). Biological variation: from principles to practice. Amer. Assoc. for Clinical Chemistry.
- Frost, S., Hine, K., Firth, G. ve Wheatley, T. (1998). Falsely lowered FT4 and raised TSH concentrations in a patient with hyperthyroidism and human anti-mouse monoclonal antibodies. *Annals of clinical biochemistry*, 35(2): 317-320.
- Glick, M., Ryder, K., Glick, S. ve Woods, J. (1989). Unreliable visual estimation of the incidence and amount of turbidity, hemolysis, and icterus in serum from hospitalized patients. *Clinical chemistry*, 35(5): 837-839.
- Glick, M. R. ve Ryder, K. W. (1987). Interferographs: User's guide to interferences in clinical chemistry instruments. Science Enterprises, Incorporated, Indianapolis, USA.

- Grafmeyer, D., Bondon, M., Manchon, M. ve Levillain, P. (1995). The influence of bilirubin, haemolysis and turbidity on 20 analytical tests performed on automatic analysers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 33(1): 31-52.
- Hahn, B., Vlastelica, D., Snyder, L., Furda, J. ve Rao, K. (1979). Polychromatic analysis: new applications of an old technique. *Clinical chemistry*, 25(6): 951-959.
- Harris, D. C. (1995). Quantitative Chemical Analysis. W.H. Freeman and Company, New York, USA.
- Henderson, M. P. A., Cotten, S. W., Rogers M.W., Willis, M. S. ve McCudden, C. R. (2016). Yöntem Değerlendirmesi. In: Klinik Biyokimya (Bishop, M. L., Fody, E. P. ve Schoeff, L. E.), pp. 52-89, Akademisyen Tıp Kitapevi, Ankara.
- Hoofnagle, A. N. ve Wener, M. H. (2009). The fundamental flaws of immunoassays and potential solutions using tandem mass spectrometry. *Journal of immunological methods*, 347(1): 3-11.
- Ismail, A. A. A. (2005). A radical approach is needed to eliminate interference from endogenous antibodies in immunoassays. *Clinical chemistry*, 51(1): 25-26.
- Ismail, A. A. A. (2007). On detecting interference from endogenous antibodies in immunoassays by doubling dilutions test. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 45(7): 851-854.
- Ismail, A. A. A. (2009). Interference from endogenous antibodies in automated immunoassays: what laboratorians need to know. *Journal of clinical pathology*, 62(8): 673-678.
- Ismail, A. A. A., Walker, P. L., Barth, J. H., Lewandowski, K. C., Jones, R. ve Burr, W. A. (2002). Wrong biochemistry results: two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid-stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. *Clinical chemistry*, 48(11): 2023-2029.
- Kaplan, L. A. ve Pesce, A. J. (1996). Interferences in chemical analysis. In: Clinical Chemistry (Kaplan L.A., Pesce A.J.). pp. 424-435, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Missouri, USA.
- Kazmierczak, S. C. ve Catrou, P. G. (2000). Analytical Interference More than Just a Laboratory Problem. *American Journal of Clinical Pathology*, 113(1): 9-11.
- Koulouri, O., Moran, C., Halsall, D., Chatterjee, K. ve Gurnell, M. (2013). Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 27(6): 745-762.
- Kricka, L. J. (1999). Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clinical chemistry*, 45(7): 942-956.
- Kroll, M. H. ve Elin, R. J. (1994). Interference with clinical laboratory analyses. *Clinical Chemistry*, 40(11): 1996-2005.

- Kuwahara, A., Kamada, M., Irahara, M., Naka, O., Yamashita, T. ve Aono, T. (1998). Autoantibody against testosterone in a woman with hypergonadotropic hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(1): 14-16.
- Lai, J. K., Lucas, R. M., Clements, M. S., Harrison, S. L. ve Banks, E. (2010). Assessing vitamin D status: pitfalls for the unwary. *Molecular nutrition & food research*, 54(8): 1062-1071.
- Levinson, S. S. ve Miller, J. J. (2002). Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. *Clinica Chimica Acta*, 325(1): 1-15.
- Levy, G. (1965). Pharmacokinetics of salicylate elimination in man. *Journal of pharmaceutical sciences*, 54(7): 959-967.
- Lewis, J., Dusci, L., Hackett, P. ve Potter, J. (1998). Drugs of Abuse, analytical and clinical perspective in the 1990s. *Clinical Biochemist Reviews*, 19: 18-32.
- Lippi, G. ve Guidi, G. C. (2007). Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 45(6): 720-727.
- Lippi, G., Guidi, G. C., Mattiuzzi, C. ve Plebani, M. (2006). Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 44(4): 358-365.
- Luna-Záizar, H., Virgen-Montelongo, M., Cortez-Álvarez, C. R., Ruiz-Quezada, S. L., Escutia-Gutiérrez, R., García-Lemus, C. R. ve Mendizabal-Ruiz, A. P. (2015). In vitro interference by acetaminophen, aspirin, and metamizole in serum measurements of glucose, urea, and creatinine. *Clinical biochemistry*, 48(7): 538-541.
- Luzzi, V. I., Scott, M. G. ve Gronowski, A. M. (2003). Negative thyrotropin assay interference associated with an IgG $\kappa$  paraprotein. *Clinical chemistry*, 49(4): 709-710.
- Martel, J., Després, N., Ahnadi, C. E., Lachance, J.-F., Monticello, J. E., Fink, G., Ardemagni, A., Banfi, G., Tovey, J. ve Dykes, P. (2000). Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 38(8): 785-793.
- Mays, D., Sharp, D., Beach, C., Kershaw, R., Bianchine, J. ve Gerber, N. (1984). Improved method for the determination of aspirin and its metabolites in biological fluids by high-performance liquid chromatography: applications to human and animal studies. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 311: 301-309.
- McEnroe, R. J., Burritt, M. F., Powers, D. M., Rheinheimer, D. W. ve Wallace, B. (2005). Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA.

McMillin, G. A. ve Johnson-Davis, K. L. (2013). Terapötik İlaç İzlemede İnterferans Problemleri. In: Tıbbi Laboratuvarıda Doğru Sonuç (Dasgupta, A. ve Sepulveda, J. L.), pp. 195-211, Palme Yayıncılık, Ankara.

Moling, O., Cairon, E., Rimenti, G., Rizza, F., Pristerá, R. ve Mian, P. (2006). Severe hepatotoxicity after therapeutic doses of acetaminophen. *Clinical therapeutics*, 28(5): 755-760.

Oppenheimer, J. H. (1968). Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones. *New England Journal of Medicine*, 278(21): 1153-1162.

Passey, R. B., Gillum, R. L. ve Fuller, J. B. (1975). Measurement of Spectral Bandwidth, as Exemplified with the Beckman" Enzyme Analyzer System TR Spectrophotometer". *Clinical chemistry*, 21(11): 1582-1584.

Patel, D., Hesse, A., Ogunbona, A., Notarianni, L. ve Bennett, P. (1990). Metabolism of aspirin after therapeutic and toxic doses. *Human & experimental toxicology*, 9(3): 131-136.

Pedersen, A. K. ve FitzGerald, G. A. (1984). Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *New England Journal of Medicine*, 311(19): 1206-1211.

Plebani, M. (2006). Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 44(6): 750-759.

Plebani, M. ve Carraro, P. (1997). Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clinical chemistry*, 43(8): 1348-1351.

Prescott, L. F. (1996). Paracetamol (acetaminophen): a critical bibliographic review. Taylor & Francis London.

Price, L. H. ve Heninger, G. R. (1994). Lithium in the treatment of mood disorders. *New England Journal of Medicine*, 331(9): 591-598.

Pubchem. Erişim: Kasım 2017, from [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/salicylic\\_acid#section=pH](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/salicylic_acid#section=pH).

Ricós, C., Alvarez, V., Cava, F., Garcia-Lario, J., Hernandez, A., Jimenez, C., Minchinela, J., Perich, C. ve Simon, M. (1999). Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 59(7): 491-500.

Rowland, M., Riegelman, S., Harris, P. A., Sholkoff, S. ve Eyring, E. (1967). Kinetics of acetylsalicylic acid disposition in man. *Nature*, 215(5099): 413-414.

Rubak, P., Hardlei, T. F., Würtz, M., Kristensen, S. D. ve Hvas, A.-M. (2013). Low-dose acetylsalicylic acid therapy monitored with ultra high performance liquid chromatography. *Clinical biochemistry*, 46(12): 988-992.

- Rumack, B. H. ve Bateman, D. N. (2012). Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clinical toxicology*, 50(2): 91-98.
- Sapin, R. (1997). Anti-insulin antibodies in insulin immunometric assays: a still possible pitfall. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 35(5): 365-368.
- Schrör, K. (2016). Clinical Applications of Aspirin. In: Acetylsalicylic Acid, 263-446, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Selby, C. (1999). Interference in immunoassay. *Annals of clinical biochemistry*, 36(6): 704-721.
- Smith, A. J., Kim, S.-H., Tan, J., Sneed, K. B., Sanberg, P. R., Borlongan, C. V. ve Shytle, R. D. (2014). Plasma and brain pharmacokinetics of previously unexplored lithium salts. *RSC advances*, 4(24): 12362-12365.
- Sönmez, H. A., Sezen, A. N., Konukoğlu, D., Zengin, E. U., Andican, Z. G., Uzun, H., Ekmekçi, H., Gümüştaş, M. K., Kucur, M., Bolayırılı, İ. M. ve Çakatay, U. (2013). Hastalıkların Tanı ve İzlenmesinde Biyokimya Laboratuvarı. *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 81*, İstanbul.
- Spencer, C., Takeuchi, M., Kazarosyan, M., Wang, C., Guttler, R., Singer, P., Fatemi, S., LoPresti, J. ve Nicoloff, J. (1998). Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(4): 1121-1127.
- Steimer, W. (1999). Performance and specificity of monoclonal immunoassays for cyclosporine monitoring: how specific is specific? *Clinical chemistry*, 45(3): 371-381.
- Stevenson, D. L., Harris, A. G., Neal, K. R., Irving, W. L. ve Groupc, T. H. S. (1996). The presence of rheumatoid factor in sera from anti-HCV positive blood donors interferes with the detection of HCV-specific IgM. *Journal of hepatology*, 25(5): 621-626.
- Stockigt, J. R. ve Lim, C.-F. (2009). Medications that distort in vitro tests of thyroid function, with particular reference to estimates of serum free thyroxine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(6): 753-767.
- Stockigt, J. R., Lim, C.-F., Barlow, J. ve Topliss, D. (1997). Thyroid hormone transport. In: *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*, 119-150, Springer.
- Stockigt, J. R., Lim, C.-F., Barlow, J., Wynne, K., Mohr, V., Topliss, D., Hamblin, P. ve Sabto, J. (1985). Interaction of furosemide with serum thyroxine binding sites: in vivo and in vitro studies and comparison with other inhibitors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(5): 1025-1031.
- Symons, R. (1989). Interference with the laboratory assessment of thyroid function. *Clin Biochem Rev*, 10: 44-49.



- Tate, J. ve Ward, G. (2004). Interferences in Immunoassay. *The Clinical Biochemist Reviews*, 25(2): 105-120.
- Thomas, C. ve Segers, M. (1985). Discordant results for choriogonadotropin: a problem caused by lutropin beta-subunit interference? *Clinical chemistry*, 31(1): 159-159.
- Turhan, B. (2010). Kanıta dayalı tıp laboratuvar testleri ve preanalitik değişkenler. *Konuralp Tıp Dergisi*, 2010(3): 29-33.
- Valdes, R. ve Jortani, S. A. (2002). Unexpected suppression of immunoassay results by cross-reactivity: now a demonstrated cause for concern, *Clinical Chemistry*.
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 231(25): 232-235.
- Vane, J. R. (1976). Prostaglandins as mediators of inflammation. *Advances in prostaglandin and thromboxane research*, 2: 791-801.
- Vane, J. R. ve Botting, R. M. (1997). Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Seminars in arthritis and rheumatism*.
- Wadsworth. "New York State Dept. of Health (NYSDOH) Clinical Laboratory Evaluation Program." Retrieved Erişim: Mayıs 2017, from <https://www.wadsworth.org/regulatory/clep>.
- Weber, T. H., Käpyaho, K. I. ve Tanner, P. (1990). Endogenous interference in immunoassays in clinical chemistry. A review. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 50(sup201): 77-82.
- Westgard, J. O. "CLIA Requirements for Analytical Quality." Erişim: Mayıs 2017, from <https://www.westgard.com/cli.htm>.
- Westgard, J. O. "Desirable Biological Variation Database specifications." Erişim: Mayıs 2017, from <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.
- White, G. H. ve Tideman, P. A. (2002). Heterophilic antibody interference with cardiac T quantitative rapid assay. *Clinical chemistry*, 48(1): 201-203.
- Wickus, G., Mordan, R. ve Mathews, E. (1992). Interference in the Allégro immunoassay system when blood is collected in silicone-coated tubes. *Clinical chemistry*, 38(11): 2347-2348.
- Wilde, C. (2005). 41 Subject Preparation, Sample Collection and Handling. *The Immunoassay Handbook*: 443.
- Young, D. S. ve Bermes, E. W. (2005). Örnek Toplama ve Analiz Öncesi Değişkenler. In: Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler (Burtis, C. A. ve Ashwood, E. R.), pp. 30-43, Palme Yayıncılık, Ankara.

## EKLER

### EK-1 Etik Kurul Onayı



T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

KARAR TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
21.04.2015	05	2015 / 16

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 21.04.2015 tarihinde, saat 15.30'da aşağıda imzası bulunan üyelerin katılımıyla Ordu Üniversitesi Araştırma Hastanesi toplantı salonunda toplanarak bir araya geldi.

Prof.Dr. Mehmet Hicri KÖSEOĞLU'nun sorumluluğunda yürütülecek olan "Preanalitik Değişken Olarak Lityum, Salisilat ve Parasetamol İçerikli İlaç Kullanımının Biyokimyasal Analiz Parametreleri Üzerine Etkisi" Başlıklı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar için başvuru dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyulmak, Sağlık Bakanlığı'nın 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan kılavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında **etik sakınca olmadığına** toplantıya katılan aşağıda imzası bulunan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.

Doç. Dr. Canan EREN DAĞLI  
Başkan

Yrd. Doç. Dr. Emine YURDAKUL ERTÜRK  
Başkan Yrd.

Yrd. Doç. Dr. Ali Bekir KURT  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Arzu ŞAHİN  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Sığdem GÜLER  
Üye

Doç. Dr. Havva ERDEM  
Üye

Doç. Dr. Nurten Turhan HAKTANIR  
Üye

Uzm. Dr. Emre MUTLU  
Üye

Yrd. Doç. Dr. Leman TOMAK  
Üye

Av. Kemal ANGIN  
Üye

Uzm. Öğr. Eyyübi KILIÇ  
Üye

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : İlayda TAŞCI  
**Doğum Yeri/Tarih** : Gebze/17.09.1987  
**E-mail** : ilaydaglr@gmail.com

### EĞİTİM BİLGİLERİ

**Lise** : Pendik Rauf Denktaş Lisesi - 2004  
**Lisans** : Karadeniz Teknik Üniversitesi/Kimya - 2009