

## 2Alkalin Fosfataz (ALP)

**Alkalin Fosfataz (ALP) konsantrasyonunun tayini için diagnostik reaktif.**

Sıvı. Çift reaktif (Oran: R1/R2: 4/1). +2°C/+8°C'de saklayınız. In Vitro Diagnostik kullanım içindir. **Dondurmayınız.**

Ref No	Ambalaj
MH-012	75 mL
MH-013	50 mL

***Kullanma talimatı içerisinde yapılan değişiklikler gri ile işaretlenmiştir.***

### KULLANIM AMACI

Bu test insan serum ve plazmasındaki Alkalin Fosfotaz (ALP)'in kantitatif tayini için uygulanmaktadır.

### GENEL BİLGİ

Alkalin Fosfataz, (EC 3.1.3.1; ortofosforik monoester fosfohidrolaz [alkalin optimum]; ALP) çok çeşitli, doğal olarak oluşan ve sentetik substratların alkalin hidrolizini katalize eder.  $Mg^{+2}$ ,  $Co^{+2}$  ve  $Mn^{+2}$  gibi bazı iki değerlikli iyonlar enzimin aktivatörleri iken,  $Zn^{+2}$  yapısal olarak enzimde bulunan bir metal iyonudur.  $Mg^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$  iyonları arasındaki uygun oran  $Mg^{+2}$ 'un yer değiştirmesini önlemek ve enzimin optimum aktivitesi için gereklidir. Fosfat, borat, oksalat ve siyanür iyonları ALP aktivitesinin inhibitörleridir.  $Mg^{+2}$  ve substrat konsantrasyonlarındaki değişimler enzim aktivitesi için gerekli olan optimum pH'yı değiştirir. ALP aktivitesi vücudun çoğu organında mevcuttur ve özellikle ince bağırsağın mukozasında ve böbreğin proksimal kıvrımlı tübüllerinde, kemikte (osteoblastlar), karaciğerde ve plasentada glikosilfosfatidilinositol ("ektoenzim") aracılığıyla hücre zarına sabitlenmiş olarak bulunur. Enzimin tam metabolik işlevi henüz anlaşılammış olsa da bağırsakta lipit taşınması, kemikte kalsifikasyon süreci ve endotoksin defosforilasyonu yoluyla konak savunması ile ilişkili olduğu görülmektedir. ALP, bazıları ayrı genetik lokuslarda kodlanmış gerçek izoenzimler olan çoklu homodimerik formlarda (moleküler ağırlık aralıkları 70 ila 120 kDa) bulunur. Kemik, karaciğer ve böbrek ALP formları, aynı genetik lokus tarafından kodlanan ortak bir birincil yapıyı paylaşır, ancak karbonhidrat içerikleri farklılık gösterir. Sağlıklı yetişkinlerin serumlarında bulunan ALP aktivitesi, yaklaşık 1:1 oranında başlıca karaciğer ve kemik kaynaklıdır. Özellikle kan grubu B veya O olan bireylerin serumlarında minimal miktarlarda bağırsak ALP'si de bulunabilir.

Serum ALP aktivitesindeki artışlar karaciğer ve kemik olmak üzere genellikle iki kaynağın birinden veya her ikisinden kaynaklanır. Sonuç olarak, serum ALP ölçümleri, iki başlıca durumun araştırılmasında özellikle önemlidir: Hepatobiliyer hastalık ve artmış osteoblastik aktivite ile ilişkili kemik hastalığı. Serum ALP, karaciğer hastalığının araştırılmasında kullanılan başlıca enzimlerdendir.<sup>1</sup> Karaciğer, safra yollarındaki herhangi bir tıkanıklığa karşı

cevap olarak, hepatositler tarafından ALP sentezini indükler. Yeni oluşan ektoenzim, safra tuzlarının deterjan etkisi ile hücre zarından salınır ve serumdaki enzim aktivitesini artırmak için dolaşıma girer.<sup>2</sup>

Ekstrahepatik tıkanıklıkta enzim aktivitesindeki artış, (örn. taş, pankreas başı kanseri) üst referans limit (ÜRL) değerinin dört katından fazla olabilir. Bu artış genel olarak intrahepatik kolestazda görüldenden daha fazladır. Tıkanıklık ne kadar fazla ise serum enzim aktivitesi o kadar yüksektir (ÜRL'nin 10 ila 12 katına ulaşabilir) ve genellikle tıkanıklığın cerrahi olarak giderilmesinden bir hafta sonra normal değere geri döner. Benzer artış, ilerlemiş primer karaciğer kanseri veya yaygın sekonder karaciğer metastazı olan hastalarda da görülür. ALP artışı primer biliyer kolanjit (daha önce primer biliyer siroz olarak bilinen) hastalarının karaciğer nakli veya ölüm gibi sonuçlarında öngördürücüdür ve bu artış ÜRL'nin iki katından fazla olabilir.<sup>3</sup> Primer sklerozan kolanjitte de ALP aktivitesinden benzer prognostik bilgiler elde edilebilir. Enfeksiyöz hepatit gibi temel olarak parankimal hücreleri etkileyen karaciğer hastalıkları tipik olarak sadece orta derecede (üç kattan az) artmış ve hatta normal serum ALP aktiviteleri gösterir. Artışlar ayrıca ilaç tedavisine verilen bir tepkinin sonucu olabilir ve ALT-/ALP- tabanlı kriterler, ilaç ile indüklenmiş karaciğer hasar tipini saptamak ve nitelendirmek için temel dayanak olmaya devam etmektedir.<sup>1</sup>

Gebeliğin üçüncü trimesterinde kadınlarda ÜRL'nin iki ila üç katına kadar bir artış gözlenir. Bu durum, ALP'yi gebelikte hepatobiliyer hastalığın güvenilir olmayan bir belirteci yapar. Çalışmalarda, artan bağırsak ALP konsantrasyonlarının neden olduğu serum ALP aktivitesinde iyi huylu bir ailesel artış tanımlanmıştır.<sup>5</sup> Bebek ve çocuklarda hem karaciğer hem de kemik formlarından kaynaklanan geçici, iyi serum ALP artışları görülebilir ve genellikle bu değişim ÜRL'nin 10 katına kadar ulaşabilir. Bu değişiklikler, enzim glikosilasyonunun geçici modifikasyonlarının neden olduğu ALP'nin kandan uzaklaştırılmasındaki azalmayı yansıtır gibi görünmektedir.<sup>6</sup> ALP ve immünoglobulinler veya makro-ALP arasındaki kompleksler, zaman zaman serumda görülen ve anormal ALP değerlerine neden olan durumlardır ancak, mevcut bilgi düzeyinde spesifik bir tanısal değeri yoktur.<sup>1</sup>

Son olarak, dokuya özgü olmayan ALP genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları, zayıf kemik mineralizasyonu (doğal bir ALP substratı ve güçlü bir mineralizasyon inhibitörü olan inorganik pirofosfatın hücre dışı birikimi nedeniyle) ve düşük serum ALP aktivitesi ile karakterize edilen nadir bir kalıtsal bozukluk olan hipofosfataz ile ilişkilidir.<sup>6</sup>

## TEST PRENSİBİ

### **Kolorimetrik ölçüm [Klinik Kimya ve Tıp Laboratuvar Uluslararası Federasyonu (IFCC) referans metodu ile uyumlu]**

IFCC referans ölçüm prosedürü, substrat olarak 4-nitrofenil fosfat (4-NPP) ve fosfat alıcı tampon olarak 2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP) kullanır.

IFCC referans yöntemine uygun olarak test yönteminde substrat olarak 4-nitrofenil fosfat (4-NPP) bulunmaktadır. Numunedeki alkalın fosfataz, renksiz 4-NPP'nin hidrolizini katalize ederek benzenoid formunda renksiz 4-nitrofenol ve inorganik fosfat açığa çıkarır. Alkali ortamda 4-nitrofenol, sarı renkli 4-nitrofenoksit iyon formuna dönüşür. Enzim reaksiyonu, 405 nm'de 4-nitrofenoksit iyonlarının oluşum hızı gözlemlenerek sürekli olarak izlenir. Bu dalga boyundaki absorban artış oranı, numunedeki ALP aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Bu testte tampon olarak AMP kullanılmıştır. Mevcut tampon tipi, enzim aktivitesinin hızını etkiler. Buna göre tamponlar inert (karbonat ve barbitol), inhibe edici (glisin ve propilamin) veya aktive edici (AMP, tris [hidroksimetil] aminometan [TRIS] ve dietanolamin) olarak sınıflandırılabilir. Optimal konsantrasyonda kullanılan AMP tamponu gibi aktive edici tamponlar enzim aktivitesini karbonat gibi inert olanlara göre iki ila altı kat artırmaktadır.<sup>1</sup>

Optimize  $Mg^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$  iyon konsantrasyonları, numunedeki ALP'yi aktif hale getirmek için kofaktör olarak mevcuttur. Reaktif bileşeni, reaksiyonda yer alan aktivatör özellikli  $Mg^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$  iyonlarının yanı sıra, bu iyonların optimal konsantrasyonlarının korunmasında bir metal iyon tamponu görevi gören şelatlayıcı ajan N-hidroksietilendiamintriasetik asit (HEDTA) içermektedir.<sup>1</sup>

## REAKTİF BİLEŞENLERİ

2-amino-2-methyl-1-propanol buffer	: $\leq 0.35$ M
pH 10.40 (30°C),	
Magnesium acetate	: $\leq 2$ mM
Zinc sulfate	: $\leq 1$ mM
HEDTA	: $\leq 2$ mM
4-NPP	: $\leq 16$ mM

## REAKTİF HAZIRLAMA

Reaktifler kullanım için hazırdır.

## REAKTİF STABİLİTESİ VE SAKLAMA ŞARTLARI

Reaktifler +2/+8°C'de kapalı tutulduğu sürece etikette belirtilen son kullanma tarihine kadar stabildir.

Açılan şişeler 10 gün +2/+8°C'de optimum şartlarda stabildir. Cihaz üstü stabilite otoanalizör soğutma spesifikasyonları ve carry-over değerleri ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Reaktif stabilitesi ve saklama şartları verileri, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) EP25-A protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>7</sup>

## NUMUNE GEREKLİLİKLERİ

Standart prosedürle toplanan serum veya Li-heparinli plazma kullanılabilir. Birden çok numune dondurma ve çözme işleminden kaçınılmalıdır.

### **Serum ve plazmadaki ALP stabilitesi:**

- 7 gün +20/+25°C'de,
- 7 gün +2/+8°C'de,
- 2 ay -20°C'de stabildir.

### **Birim Dönüşüm:**

U/L x 0.0167 =  $\mu$ kat/L

### **Not**

- Hemoliz içermeyen serum veya heparinize plazma kullanılmalıdır. ALP aktivitesi için gerekli kofaktörler olan  $Mg^{+2}$  ve  $Zn^{+2}$  gibi katyonları bağladıkları için sitrat, oksalat ve EDTA gibi kompleks oluşturan antikoagülanlardan kaçınılmalıdır. Kan transfüzyonu (sitrat içeren) benzer bir mekanizma ile serum ALP'de geçici bir düşüşe neden olur.
- Önerilen, taze toplanmış serum numunelerinin oda sıcaklığında tutulması ve mümkün olan en kısa sürede, tercihen toplandıktan sonra 4 saat içinde test edilmesidir. Buzdolabında saklanan serumlarda, ALP aktivitesi yavaşça (%2/d) artış gösterir.
- Eğer numune dondurularak saklandı ise, tam enzim reaktivasyonu elde etmek için donmuş numuneler ölçümden önce çözülmesi ve 18 ila 24 saat oda sıcaklığında tutulmalıdır.<sup>1</sup>

## KALİTE KONTROL VE KALİBRASYON

**Kalibrasyon:** Bu test için Arcal Auto Kalibratör kullanılmalıdır.

Arcal Auto Kalibratör

**Ref.No: VT-003**

Kalibrasyon stabilitesi 10 gündür. Reaktif lot numarasındaki değişiklikler kalibrasyon gerektirir. Eğer kalite kontrol sonuçları kabul edilebilir limit aralıklarında değilse kalibrasyon yapmak gerekir.

**Kontrol:** Değerleri bu yöntemle belirlenmiş ticari olarak ulaşılabilen kontrol malzemesi kullanılabilir. Tavsiye edilen:

Arcan N Seviye 1 Kontrol- Liyofilize

**Ref.No: VT-001**

Arcan P Seviye 2 Kontrol- Liyofilize

**Ref.No: VT-002**

En az iki seviye kontrol her 24 saatte bir çalıştırılmalıdır. Her laboratuvarın kendi kalite kontrol prosedürlerini belirlemesi gerekmektedir. Daha sıkı kontrol takibi gerekiyorsa, laboratuvarınız için geliştirilmiş kalite kontrol prosedürlerine bakınız.

## REFERANS ARALIKLARI / MEDİKAL KARAR DÜZEYLERİ

### Beklenen Değerler<sup>18</sup>

Yaş	Beklenen Değer (U/L)
0 ile 14 gün	90 – 273
15 gün ile < 1 yıl	134 – 518
1 yıl ile < 3 yıl	156 – 369
3 ile 5 yıl	144 – 327
6 ile 10 yıl	153 – 367
11 ile 15 yıl, Erkek	113 – 438
11 ile 15 yıl, Kadın	64 – 359
16 ile 21 yıl, Erkek	56 – 167
16 ile 29 yıl, Kadın	44 – 107
22 ile 79 yıl, Erkek	50 – 116
30 ile 79 yıl, Kadın	46 – 122

- Serumdaki ALP aktiviteleri yaşa ve az da olsa cinsiyete göre değişir.
- Kadınlar için, menopozdan sonra ALP aktivitesinde ilerleyici bir artış tanımlanmıştır.
- Bebekler ve peripubertal çocuklar, kemik büyümesi sırasında osteoblastlardan kemik ALP sızıntısının bir sonucu olarak sağlıklı yetişkinlerden daha yüksek ALP aktivitesi gösterir. Bu nedenle yaşa özel referans aralıkları hipofosfatazya tespiti için çok önemlidir. ALP aktivitesinde tipik yetişkin aralıklarına düşüş, kadınlarda erkeklerden ortalama 2 yıl önce gerçekleşir.<sup>1,8</sup>

Her laboratuvar kendi hasta popülasyonu için beklenen değerlerin transfer edilebilirliğini araştırmalı ve eğer gerekli ise kendi referans aralığını belirlemelidir.

Referans aralığı, CLSI EP28-A3c protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>9</sup>

## PERFORMANS KARAKTERİSTİKLERİ

### Ölçüm Aralığı (Measuring Interval)

CLSI EP34-ED1:2018'e göre "Ölçüm Aralığı" ilgili analitin alt miktar tayini sınırı (lower limit of quantitation; LLoQ) ile üst miktar tayini sınırı (upper limit of quantitation; ULoQ) arasında yer alan, seyreltme, konsantre etme veya herhangi bir ön işlem olmaksızın tıbbi olarak ve laboratuvar gereksinimi bakımından istenilen doğrulukta analit konsantrasyonunun ölçüldüğü aralığı ifade eder.<sup>10</sup>

ALP için tespit edilen analitik ölçüm aralığı: 8 -1000 U/L'dir.

### Tayin Limitleri (Detection Capability)

**Saptama sınırı (Limit of Detection: LoD):** 5 U/L

**Miktar tayini sınırı (Limit of Quantitation; LoQ):** 8 U/L

**Not:** Bu değer belirlenirken yüzde değişim katsayısı (%CV) değerinden  $\leq$  %20 değeri temel alınır.

LoD ve LoQ değerleri, CLSI EP17-A2:2012 protokolü kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>11</sup>

### Doğrusallık (Linearity)

Bu yöntem, 1000 U/L'ye kadar ölçüm doğrusallığını gösterir. Bu değerler üzerindeki konsantrasyonlarda otoanalizörün otomatik dilüsyonundan faydalanabilirsiniz. İlave bilgi için cihazın kullanım kılavuzuna bakabilirsiniz.

Manuel dilüsyon prosedürü için, numuneyi 1:10 oranında %0.90'lık izotonik kullanılarak seyreltiniz. Bu işlemden sonra tekrar çalışılan numune sonucunu dilüsyon faktörü ile çarpınız. Dilüsyon sonrası numune sonucu lineer alt sınırdan düşük olduğunu gösterecek şekilde işaretlenmişse sonucu rapor etmeyiniz. Uygun bir dilüsyon kullanarak tekrar çalıştırınız.

Doğrusallık çalışmaları CLSI EP06-A:2003 rehberi kullanılarak doğrulanmıştır.<sup>12</sup>

### Keskinlik (Precision)

Çalışma düzeni 20x2x2 "The Single Site" protokolüne göre oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda Tekrarlanabilirlik (Repeatability) ve Laboratuvar İçi Keskinlik (Within-Laboratory precision/Within-Device Precision) değerleri elde edilmiştir.

Kullanılan protokole göre 20 gün boyunca (ardışık gün olma zorunluluğu yoktur) günde 2 ayrı çalışma (run) yapılmıştır.

Bu protokol düşük ve yüksek numuneler için ayrı ayrı uygulanmış ve her bir numune için 80 sonuç elde edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak 2 faktörlü Nested-ANOVA modeli kullanılarak elde edilmiştir.<sup>13</sup>

ALP'ye ait tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi keskinlik SD ve %CV değerleri sırasıyla tablo 1 ve 2'de verilmiştir:

**Tablo 1. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen ALP Tekrarlanabilirlik Sonuçları**

Ortalama konsantrasyon	SD*	%CV	n
83 U/L	0.59	0.71	80
205 U/L	0.90	0.44	80

\*SD: Standart Sapma

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "within-run precision" olarak adlandırılmaktadır.<sup>14</sup>

**Tablo 2. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen ALP Laboratuvar İçi Keskinlik Sonuçları**

Ortalama konsantrasyon	SD	%CV	n
83 U/L	2.35	2.83	80
205 U/L	6.79	3.31	80

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "total presizyon" olarak adlandırılmaktadır.<sup>14</sup>

## Metot Karşılaştırma

Metot karşılaştırması verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda:

$r=0.999$  olarak hesaplanmıştır

Pasing-Bablok denklemi:

$$y = 0,95x + 1,65$$

## İnterferans

ALP interferans tarama testinde kullanılan endojen interferant ve analit konsantrasyonları "CLSI EP37-ED1:2018" ve "CLSI EP07-ED3:2018" kılavuzlarına uygun olacak şekilde belirlendi.<sup>15,16</sup>

ALP interferans tarama testi sonucunda elde edilen gözlemlenen fark değerinin interferans bakımından anlamlı olup olmadığını tespit edebilmek için kullanılacak olan toplam kabul edilebilir hata oranı  $\pm\%10$  olarak alındı.<sup>17</sup>

ALP interferans testi sonucunda, belirlenmiş olan endojen interferant ve analit konsantrasyonlarında, interferantlar ve analit arasında belirgin bir etkileşim gözlenmedi.

İnterferant-Konsantrasyon	ALP Hedef (U/L)	N*	%Gözlemlenmiş Geri Elde
Hemoglobin 990 mg/dL	85	3	107
Bilirubin 58.5 mg/dL	165	3	98
Lipemia 825 mg/dL	89	3	94

\*Serum havuzu şeklinde hazırlanmış olan kontrol ve test (içinde interferant bulunan) numunelerinin kaç kez tekrarlı çalışılacağı hesaplanmasında ilgili metot için önceden tespit edilmiş tekrarlanabilirlik (with-in run) SD değerleri ve interferans limiti olarak belirlenmiş toplam kabul edilebilir hata oranı kullanıldı. Hesaplamalarda tip 1 hata ( $\alpha$  hata) oranı %5 ve tip 2 hata oranı ( $\beta$  hata) %10 (%90 güç) kabul edildi.<sup>16</sup>

Endojen interferantlar yanı sıra çeşitli ilaç ve metabolitlerinin, antikoagülanlar (örn. Heparin, EDTA, sitrat, oksalat) ve koruyucular (örn. Sodyum florür, iyodoasetat, hidroklorik asit) gibi örnek katkı maddelerinin, toplama ve işleme sırasında örneklerle temas edebilen maddelerin (serum ayırıcı cihazları, örnek toplama kapları ve içeriği, kateterler, kateter yıkama çözeltileri, cilt dezenfektanları, el temizleyicileri ve losyonlar, cam yıkama deterjanları, toz eldivenler vb.), belirli testleri etkilediği bilinen diyet maddelerinin (kafein, beta-karoten, haşhaş tohumu vb.) veya bir örnekte yabancı proteinlere (heterofilik antikorlar vb.), otoimmün yanıt (otoantikörler vb.) veya maligniteye bağlı (örneğin paraproteinlerin, fosfat testi ve indirekt iyon seçici elektrot yöntemleri ile girişim oluşturması) oluşturan mevcut bazı maddelerin pek çok farklı nedenden ötürü çeşitli girişimlere ve yanlış değerlendirmelere neden olacak olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.<sup>16</sup>

Bu performans karakteristikleri otoanalizör kullanılarak elde edilmiştir. Sonuçlar farklı ekipmanlar ya da manuel prosedürler kullanıldığında bazı değişiklikler gösterebilir.

## UYARILAR VE ÖNLEMLER

IVD: In vitro Diagnostik kullanım içindir.

Son kullanma tarihi geçmiş reaktifleri kullanmayınız.

Farklı iki lot numaralı reaktif birbirine karıştırılmamalıdır.

Profesyonel kullanım içindir.

İyi Laboratuvar Uygulamaları (GLP) ilkelerine uyunuz.

**DİKKAT:** Bu ürün ile birlikte insan kaynaklı örnekler işleme alınmaktadır. İnsan kaynaklı örneklerin tümü potansiyel bulaşıcı olarak kabul edilir ve OHSAS standartlarına uygun olarak ele alınması tavsiye edilmektedir.

## Tehlike

EUH032

:Asitle temasta çok zehirli gaz çıkarır.

H317

:Alerjik cilt reaksiyonuna neden olabilir.

## Önlem

P280

:Koruyucu eldiven / koruyucu giysi / gözlük / maske kullanınız.

P264

:Kullandıktan sonra elinizi uygun şekilde yıkayınız.

P272

:Kirlenmiş iş kıyafetinin iş yeri dışında kullanımına izin verilmemelidir.

## Müdahale

P302+P352

:Deri ile temasta bol sabun ve su ile yıkayınız.

P333+P313

:Deriyi tahriş eder ya da kızarıklık meydana gelirse tıbbi yardıma başvurunuz.

P362+P364

:Kontamine olmuş giysiyi çıkarınız ve kullanmadan önce uygun şekilde yıkayınız.

## İmha

P501

:İçerikleri ve kapları yerel düzenlemelere göre atınız.

## REFERANSLAR

1. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), Chapter 32: Serum Enzymes, p.350.e1-36, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
2. Moss DW. Physicochemical and pathophysiological factors in the release of membrane-bound alkaline phosphatase from cells. Clin Chim Acta 1997;257:133–40.
3. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterology 2014;147:1338–49.

- Panteghini M. Benign inherited hyperphosphatasemia of intestinal origin: report of two cases and a brief review of the literature. Clin Chem 1991;37:1449–52.
- Stein P, Rosalki SB, Foo AY, et al. Transient hyperphosphatasemia of infancy and early childhood: clinical and biochemical features of 21 cases and literature review. Clin Chem 1987;33: 313–18.
- Whyte MP, Coburn SP, Ryan LM, Ericson KL, Zhang F. Hypophosphatasia: Biochemical hallmarks validate the expanded pediatric clinical nosology. Bone 2018;110:96-106.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. CLSI Document EP25-A. Wayne, PA: CLSI; 2009.
- Cerioti F, Panteghini M, Guerra E, Leoncini R, Cevenini G. Traceable reference intervals for alkaline phosphatase in serum of pediatrics. Biochim Clin 2017;41:166-74.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: CLSI; 2010.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking - First Edition. CLSI Document EP34. Wayne, PA: CLSI; 2018.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI; 2012.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach - First Edition. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline - Third Edition. CLSI Document EP05-A3. Wayne, PA: CLSI; 2014.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP05-A2. Wayne, PA: CLSI; 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry - First Edition. CLSI Document EP37. Wayne, PA: CLSI; 2018.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. CLSI Document EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.
- CLIA proficiency testing criteria for acceptable analytical performance, as printed in the Federal Register July 11, 2022;87(131:41194-242.)
- Rifai N, Horvath AR, Wittwer C, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th ed. St. Louis, MO: Elsevier; 2018.



**Archem Sağlık Sanayi ve Tic. A.Ş.**  
(Validity Sağlık Hiz. Sanayi A.Ş Şirketi ile resmi sözleşmeye dayalı üretim anlaşması)  
Mahmutbey Mah. Halkalı Cad. No:124 Kat:4  
Bağcılar/İstanbul/Türkiye  
Tel: + 90 212 444 08 92  
Fax: +90 212 629 98 89  
info@archem.com.tr www.archem.com.tr  
info@validity.com.tr www.validity.com.tr



## SEMBOLLER

<b>IVD</b>	In Vitro Diagnostik Medikal Cihaz
<b>LOT</b>	Lot Numarası
<b>R1</b>	Reaktif 1
<b>R2</b>	Reaktif 2
<b>GTIN</b>	Küresel Ticari Ürün Numarası
<b>REF</b>	Referans Numarası
<b>GLP</b>	İyi Laboratuvar Uygulamaları
<b>FOR USE WITH</b>	Birlikte Kullanılacak Ürünleri Tanımlar
<b>PRODUCT OF TURKEY</b>	Türkiye Ürünü
	Üretici
	Son Kullanma Tarihi
	Sıcaklık Sınırlaması (Saklama Şartları)
	Kullanım Kılavuzuna Bakınız
	Dikkat
	Test Sayısı