

# KALSİYUM

**Kalsiyum konantrasyonunun tayini için diagnostik reaktif.**

Sıvı. Tek reaktif. +2/+8°C'de saklayınız. In Vitro Diagnostik kullanım içindir. **Dondurmayınız.**

Ref No	Ambalaj
MH-062	120 mL
MH-063	60 mL

*Kullanma talimatı içerisinde yapılan değişiklikler gri ile işaretlenmiştir.*

## KULLANIM AMACI

Bu test serum ve idrardaki kalsiyumun kantitatif tayini için uygulanmaktadır.

## GENEL BİLGİ

Kalsiyum vücutta beşinci sıklıkta bulunan elementtir ve en yaygın katyondur. Ortalama 70 kg'lık bir insan vücudunda 1 kg'a yakın (yaklaşık 25 mol) kalsiyum bulunur. İskelet sistemi, vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %99'unu, çoğunlukla bilinmeyen bir yapıya sahip hücre dışı kristaller ve hidroksiapatit  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ 'e yakın bir bileşim halinde içerir. Yumuşak dokular ve hücre dışı sıvı ise, vücuttaki kalsiyumun yaklaşık %1'ini içerir.<sup>1</sup> Kandaki kalsiyumun neredeyse tamamı plazmada bulunur ve ortalama kalsiyum konsantrasyonu 9,5 mg/dL (2,38 mmol/L)'dir. Kalsiyum plazmada üç fizikokimyasal durumda bulunur: %50'si serbest (iyonize), %40'ı plazma proteinlerine bağlı ve %10'u bikarbonat, laktat, fosfat ve sitrat dahil olmak üzere küçük yayılabilir inorganik ve organik anyonlarla kompleks halindedir.<sup>2</sup>

Kalsiyum kemiğin mineralizasyonu için gereklidir ve birçok vücut fonksiyonunun temel düzenleyicisidir. Kalsiyum iyonlarının dolaşımdaki konsantrasyonu, paratiroid hormonunun (PTH) ve D vitamini metabolitlerinin kontrolü altında sabit tutulur.<sup>1</sup>

Kalsiyum birçok gıda maddesinde mevcuttur ancak özellikle süt ürünleri ve bütün olarak yenen balıklarda (örneğin sardalya, ringa balığı) bulunur. Diyetle yeterli miktarda kalsiyum alınsa bile, kalsiyum emilimi okzalit, fitatlar gibi kalsiyum ile çözünmeyen kompleksler oluşturan diyetdeki diğer bileşenlerin varlığı ya da kalsiyum iyonlarının emilimini stimüle eden kalsitriolün yetersiz olması nedeniyle kısıtlanabilir. Önerilen kalsiyum alımı 1000 mg/gündür (25 mmol/gün). Hamilelik ve emzirme döneminde daha büyük miktarlara ihtiyaç duyulur.

Çocukluk ve ergenlik döneminde diyetle yeterli kalsiyum alımı, pik kemik kütlelerinin önemli bir belirleyicisidir (tipik olarak 20 ila 25 yaşlarında ulaşılır), kendisi de osteoporoz riskinin belirleyicisidir. Bununla birlikte, plazma kalsiyum konsantrasyonu, geniş bir diyet alım aralığı boyunca korunabilir çünkü homeostatik mekanizmalar, gerekirse hücre dışı sıvı konsantrasyonunu korumak için kemik kalsiyumunu gözden çıkarabilir ve fazlalıklar genellikle kolayca atılır.<sup>3</sup>

Böbrek glomerüllerinden filtre edilen kalsiyumun yaklaşık olarak %98'i böbrek tübüllerinin farklı kısımlarından reabsorbe edilir. Bu yeniden emilimin %60-70'i proksimal tübüllerde gerçekleşir. %20'si henle kulbunun çıkan kalın kolundan, %10'u distal kıvrımlı tübülde, ve %5'lik kısmı da toplayıcı kanallarda gerçekleşir. Distal nefronlar yeniden emilimin küçük bir kısmından sorumlu olmasına rağmen kalsiyum atılımında başlıca sorumlu olan alandır. Proksimal tübüllerden kalsiyum emiliminin büyük bir kısmı parasellüler yolla pasif olarak gerçekleşirken, küçük bir kısmı paratiroid hormon ve kalsitoninin de düzenleyici olarak yer almış olduğu transsellüler yolla aktif olarak gerçekleşir.<sup>4</sup>

Serbest kalsiyum fraksiyonu biyolojik olarak aktif formdur. Serbest (iyonize) kalsiyum konsantrasyonunun çok dar referans aralığı dışındaki sapmaları, morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Plazmadaki konsantrasyonu, kalsiyum düzenleyici moleküller olan PTH ve  $1,25(OH)_2D$  tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir. Paratiroid bezleri tarafından PTH'nin sentezi ve salgılanması, paratiroid bezi hücrelerinin yüzeyindeki bir transmembran reseptörü olan kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) aracılığıyla kontrol edilir. Dolaşımdaki serbest kalsiyumdaki azalma CaSR'de tespit edilir ve bunun sonucunda paratiroid bezi ana hücreleri, böbrekler (kalsiyum yeniden emilimi), bağırsak (kalsiyum emilimi) ve iskelet sistemi (kemik erimesi kalsiyumu serbest bırakır) yoluyla serbest kalsiyumu arttırmak için PTH salgılanmasını artırırlar. Kalsiyum yeterince arttığında, serbest kalsiyum CaSR ile etkileşime girerek PTH sentezini azaltacak olan klasik bir ters feedback döngüsünü başlatır.<sup>5</sup>

Proteine bağlı kalsiyumun yaklaşık %80'i albüminle, geri kalan %20'si ise globülinlerle ilişkilidir.<sup>1,5,6</sup> Kalsiyum, proteinlerin negatif yüklü bölgelerine bağlandığından, bağlanması pH'a bağımlıdır. Alkaloz, proteinlerin negatif yükünün artmasına ve bağlanmanın artmasına ve böylece serbest kalsiyumun azalmasına neden olurken; asidoz ise negatif yükün azalmasına, bağlanmanın azalmasına ve serbest kalsiyumun artmasına neden olmaktadır. In vitro pH'taki her 0,1 birimlik değişiklik için, serum serbest kalsiyum konsantrasyonunda yaklaşık 0,2 mg/dL (0,05 mmol/L)'lik ters değişiklik meydana gelir. Kalsiyum, protein ve küçük anyonların konsantrasyonlarındaki değişiklikler, pH değişiklikleri

veya plazmadaki serbest kalsiyum ve toplam kalsiyum miktarlarındaki değişikliklerle beraber, akut veya kronik olarak, üç fizikokimyasal havuz arasında yeniden dağılılabılır.<sup>1</sup>

Fizyolojik olarak kalsiyum hücre içi ve hücre dışı olarak sınıflandırılabilir. Hücre içi kalsiyum, kas kasılması, hormon salgılanması, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesi gibi birçok önemli fizyolojik fonksiyonda anahtar role sahiptir.<sup>7</sup> Uyarılmamış hücrelerin sitozolündeki hücre içi kalsiyum konsantrasyonu, hücre dışı sıvıdaki 1/20.000'inden daha az miktardadır ( $\approx 0,1$  /mmol/L).<sup>1</sup> Hücre dışı kalsiyum, hücre içi kalsiyumun kemik mineralizasyonunun, kan pıhtılaşmasının ve plazma membran potansiyelinin korunması için kalsiyum iyonları sağlar.

Kalsiyum, plazma zarlarını stabilize eder ve geçirgenliği ve uyarılabilirliği etkiler. Plazmadaki serbest kalsiyum konsantrasyonundaki azalma, nöromusküler uyarılabilirliğin artmasına neden olur ve tetaniye yol açabilir; artan konsantrasyon nöromusküler uyarılabilirliği azaltır.<sup>1</sup>

Düşük toplam plazma kalsiyumu (hipokalsemi), albümine bağlı kalsiyumdaki, kalsiyumun serbest fraksiyonundaki veya her ikisindeki azalmaya bağlı olabilir.<sup>8</sup> Hipoalbuminemi, özellikle hastanede yatan hastalarda belirgin hipokalseminin en yaygın nedenidir, çünkü 1 g/dL (1 g/L) albümin yaklaşık 0,8 mg/dL (0,02 mmol/L) kalsiyuma bağlanır. Düşük plazma albümini ile ilişkili yaygın klinik durumlar arasında kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, konjestif kalp yetmezliği, malignite, malnütrisyon ve cerrahi sonrası salin veya koloidal solüsyonlarla hacim replasmanı yer alır. Bu koşullarda serbest kalsiyum konsantrasyonu tipik olarak fizyolojik referans aralığı içinde tutulur.<sup>1</sup>

Hipokalseminin en sık nedenleri geç evre kronik böbrek hastalığı (KBH), hipoparatiroidizm ve hipomagnezemi'dir. KBH'de hipoproteinemi, hiperfosfatemi, düşük plazma  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (böbrek sentezinin azalmasından kaynaklanır) ve PTH'ye karşı iskelet direncinin tümü hipokalsemiye katkıda bulunabilir.

Bazı ilaç kullanımları (bifosfonatlar, denosumab, imatinib, proton pompa inhibitörleri vb.), çeşitli malignensiler ile ilişkili durumlar (osteoblastik metastazlar, bazı hematolojik kanser tedavileri vb.), cerrahi sonrası (tiroidektomi, paratiroidektomi vb.) ve bazı cerrahi işlemler (gastrik bypass cerrahisi vb.), hasarlı dokularda kalsiyum birikmesi sonucu (ezilme yaralanmaları, tümör lizis sendromu vb.), D vitamini eksiliği, beslenme yetersizlikleri ve malabsorpsiyona bağlı nedenlerde hipokalsemiye neden olabilir.<sup>8</sup>

Hiperkalsemi genellikle iskeletten, bağırsaktan veya böbrekten hücre dışı sıvı bölmesine kalsiyum girişinin, örneğin malignitede kemik mineralinin aşırı rezorpsiyonu gibi, fazla olması durumunda ortaya çıkar. Hiperkalsiüri

sıklıkla bu gibi durumlarda gelişir. Böbreğin filtelenmiş kalsiyumu dışarı atma kapasitesi aşıldığında hiperkalsemi gelişir, böbrek yetmezliğinin mevcut olduğu ve kalsiyum atılımının azaldığı durumlarda ise hipokalsiüri paradoksal olarak mevcut olabilir. Ayrıca pekçok malignensi, endokrin bozukluklar (hiperparatiroidizm, hipotiroidizm, akromegali, akut adrenal yetmezlik vb.), CYP24A1'deki fonksiyon kaybı mutasyonları (25-Hidroksivitamin D 24-Hidroksilaz), infantil idiopatik hiperkalsemi, granülatöz hastalıklar, aşırı vitamin dozu (vit D ve A), total parenteral beslenme, süt-alkali sendromu, bazı ilaç kullanımları (klorotiazid diüretikler, bazı vitD ve analogları, kalsiyum+vitD, lityum, büyüme hormonu, PTH terapi vb.), KBH ve immobilizasyon gibi pekçok farklı durumda da hiperkalsemi görülebilir.<sup>1</sup>

Batı toplumlarında oluşan taşların çoğu, genellikle oksalatla birlikte kalsiyumdan oluşur, ancak kalsiyum fosfat ve ürat da tek başına veya kalsiyum oksalat ile kombinasyon halinde mevcut olabilir. Sonuç olarak, idrarda kalsiyum ölçümü büyük bir öneme sahiptir. Genel olarak kalsiyum oksalat taşları ana neden olarak hiperoksalüriyi işaret ederken, kalsiyum fosfat taşları hiperkalsiüriyi ve/veya idrarın yeterince asitleştirilmemesini düşündürür.<sup>9</sup> Taş oluşturan ve taş oluşturmeyen nedenler arasındaki hiperkalsiüri bakımından belirgin örtüşme vardır ancak, 4 mg/kg vücut ağırlığı (0,1 mmol/kg) sınır değeri faydalıdır. Kalsiyum taşı oluşturan yaygın metabolik anormalliklerde bu düzeyin üzerinde atılım gerçekleşir ve hastaların %50'ye varan oranında gözlenir. Kristal oluşumu durumu ise açıkça kalsiyumun atılım hızının aksine konsantrasyonuna bağlıdır.<sup>10,11,41</sup> İdrarla kalsiyum (UCa) atılımı oranı ise, kalsiyum alımı, bağırsak emilimi, iskelet rezorpsiyonu ve renal tübül filtrasyon ve yeniden emilim hakkında bilgi verir.<sup>2</sup>

Kalsiyum alımı ile kanser riski arasındaki bağlantı kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları her zaman tutarlı olmasa da, kalsiyum alımına bağlı kalmanın kolorektal kansere yakalanma olasılığı üzerinde bir miktar avantajlı bir etkisi olabileceği yönündedir.<sup>12</sup> Bununla birlikte, yüksek kalsiyum alımıyla kardiyovasküler hastalık risk artışını ilişkilendiren kanıtlar da vardır.<sup>13</sup>

## TEST PRENSİBİ

### **Kolorimetrik (arsenazo) metot**

Total kalsiyum en sık metalokromik indikatörler veya boyalar kullanılarak spektrofotometri ile ölçülür. Kalsiyuma seçici olarak bağlandıktan sonra renk değişimine neden olan arsenazo III, en yaygın kullanılan metalokromik indikatörlerden biridir.

Arsenazo III (1,8-dihidroksinaftalen-3,6-disülfonik asit-2,7-bis[azo-2]-fenilarsonik asit), hafif asidik pH'ta, kalsiyuma magnezyumdan çok daha yüksek afiniteye sahiptir<sup>1</sup> ve onu bağlayarak yoğun bir mavi-mor kompleks oluşturur. Bu kompleksin absorpsiyonu 660 nm'de ölçülür ve numunedeki kalsiyum konsantrasyonu ile orantılıdır.

**Not 1:** Kandaki kalsiyumun miktarını belirlemek için kullanılan yöntemler, serbest  $Ca^{+2}$  iyonunu veya total kalsiyum konsantrasyonunu ölçebilir ve ardından albümine göre ayarlanmış kalsiyumun hesaplanmasını sağlayabilir. İyonize kalsiyum terimi, yaygın olarak kullanılmamasına rağmen, yanlış bir isimdir çünkü, plazma veya serumdaki tüm kalsiyum, serbest olup olmadığına veya iyonik bağlanma yoluyla protein veya küçük anyonlarla ilişkili olup olmadığına bakılmaksızın iyonizedir.<sup>1</sup>

**Not 2:** Arsenazo III'ün spektral özellikleri pH'a bağlı olduğundan çözelti iyice tamponlanmalıdır. Kalsiyumun arsenazo III'e bağlanması tampon ve sodyum konsantrasyonundan etkilenir.

**Not 3:** Total kalsiyum ölçümü için çeşitli yöntemler tarif edilmiştir. Şu anda klinik laboratuvarlarda serum ve idrardaki total kalsiyumun ölçümü için fotometrik, iyon seçici elektrot (ISE) ve bazen de atomik absorpsiyon spektrofotometri (AAS) yöntemleri kullanılmaktadır.

**Albümine göre ayarlanmış toplam kalsiyum (ayarlanmış veya düzeltilmiş kalsiyum):** Kanda kalsiyumu bağlayan bileşiklerin konsantrasyonlarında büyük farklılıklar görülebilir, bu değişiklik serbest kalsiyum fraksiyonunu değiştirmeden ölçülen toplam kalsiyum konsantrasyonunu etkileyecektir. Ölçülen kalsiyum konsantrasyonunu "ayarlamak" için çeşitli hesaplama türleri önerilmiştir. Amaç, "Kalsiyumu bağlayan tüm bileşiklerin konsantrasyonları, ilgili referans aralıkları içinde olsaydı ortaya çıkacak olan düzeltilmiş sonuç ne olurdu?" sorusunun cevabını bulmaktır. Pratikte yalnızca albümine dayalı ayarlamalar yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayarlanmış kalsiyum terimi düzeltilmiş kalsiyuma tercih edilir, çünkü "düzeltilmiş" sonucun bir hata nedeniyle düzeltildiği kanısı yaratabilir.<sup>14,15</sup>

Düzeltilmiş kalsiyum, toplam kalsiyum ve albüminden hesaplanır. İlk önce plazma albüminin referans aralığının ortalamasından sapması, toplam kalsiyumun albümine karşı regresyonunun eğimi ile çarpılarak bir düzeltme faktörü hesaplanır. Aşağıdaki iki denklem sırasıyla mg/dL ve mmol/L olarak ifade edilen sonuçlar için sıklıkla kullanılır:

$$\text{Ayarlanmış total kalsiyum (mg/dL)} \\ = \text{Total kalsiyum (mg/dL)} + 0,8 [4 - \text{Albümin (g/dL)}]$$

$$\text{Ayarlanmış total kalsiyum (mmol/L)} \\ = \text{Total kalsiyum (mmol/L)} + 0,02 [40 - \text{Albümin (g/dL)}]$$

**Not 1:** Bunlar oldukça basit hesaplamalardır ve pratikte laboratuvarların, toplam kalsiyum ve albümin konsantrasyonlarını ölçmek amacıyla kullanılan farklı yöntemlerden doğrusal regresyon içeren kendi referans popülasyonlarına özel denklemler oluşturmaları önerilir.

**Not 2:** Kalsiyumun serbest, kompleks ve proteine bağlı fraksiyonlar arasındaki dağılımını birçok faktör etkiler. Serum albümin konsantrasyonu çok düşük veya yüksek olan hastalarda, yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla görülen ağır hastalığı ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda serum albümini ayarlamasının güvenilirliği bozulmaktadır. Unutulmaması gerek bir konu, hemodiyaliz hastaları<sup>14-17</sup> veya karaciğer hastalığı olan hastalar gibi spesifik referans hasta grupları için türetilen denklemler, bu hasta grubunda hiçbir düzeltme yapılmamasından daha iyi olabilir.<sup>1</sup>

**Not 3:** Ayaktan hastalarda ayarlanmış kalsiyum denkleminin doğruluğu, belirli bir bakım ortamında uygulandığında popülasyona özgü bir denklemin türetilmesiyle iyileştirilebilir.<sup>17,18</sup>

### REAKTİF BİLEŞENLERİ

Arsenazo (III)	: ≤ 0.2 mmol/L
Good's buffer	: ≤ 50 mmol/L
Stabilizörler.	

### 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 30 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>19</sup>

### NUMUNE GEREKLİLİKLERİ

Serum, plazma ve idrar standart prosedürle toplanır. Plazma için lityum heparin ve sodyum heparin numune toplama tüpleri tercih edilmelidir. Birden çok numune dondurma ve çözme işleminden kaçınılmalıdır. Rastgele idrar örneklerindeki (24 saatten daha kısa sürede toplanan, anlık olarak değerlendirilen örneklerdir.) kalsiyumun tuzunun çökmesini önlemek amacıyla 1 ya da 2 mL 6mol/L HCl içeren bir şişede toplayınız.

24 saatlik idrar örneklerindeki Kalsiyum tuzunun çökmesini önlemek için 20 ya da 30 mL HCl içeren bir şişede toplayınız.<sup>43</sup>

### Serumdaki Kalsiyum stabilitesi:<sup>42</sup>

7 gün +20/+25°C'de
3 hafta +2/+8°C'de
8 ay -20°C'de

**İdrardaki Kalsiyum stabilitesi:**<sup>42</sup>

2 gün +20/+25°C'de

4 gün +2/+8°C'de

3 hafta -20°C'de

**Not 1:** Postür, serum kalsiyum konsantrasyonunu değiştirir. Dik duruştan yatay duruşa geçiş yaklaşık %4 oranında (%2 ila %7 aralığında) bir azalmaya neden olur.<sup>20</sup>

**Not 2:** Serumun yanı sıra heparinize plazma tercih edilebilir. Sitrata, oksalat ve etilendiamintetraasetik asit (EDTA) antikoagülanları, kalsiyum ile kompleks oluşturarak interferansa neden oldukları için spektrofotometrik yöntemlerde kullanılmamalıdır.<sup>1</sup>

**Not 3:** Kalsiyumun depolama veya dondurma sırasında fibrinle (örn. heparinize plazma) veya lipitler ile birlikte çöktüğü rapor edilmiş olmasına rağmen, total kalsiyum ölçümleri, uzun süreli buzdolabında veya dondurucuda saklamayla ilişkili, su kaybının önlenmesi koşuluyla (bu tür depolama için tasarlanmış sıkı kapaklı kapların kullanılmasıyla), depolamadan çok az etkilenir. Plastik ve camda depolama sırasında seyreltik çözeltilerden kalsiyum adsorbe edilebilir.<sup>1</sup>

**Not 4:** Kalsiyum oksalat gibi kalsiyum tuzları idrar örneklerinin toplanması sırasında ve sonrasında çökelir. Kalsiyum tuzunun çökmesini önlemek için örnekler asit içeren bir kapta toplanabilir. Yaygın olarak kullanılan asit, 6 mol/L'lik HCl'dir ve 24 saatlik bir toplama için kaba 10 ila 30 mL eklenir (rastgele örnekler için ise 1 ila 2 mL).<sup>1,20,21</sup>

**KALİBRASYON VE KALİTE KONTROL**

**Kalibrasyon:** Bu test için Arcal Auto Kalibratör kullanımı gerekmektedir.

Arcal Auto Kalibratör (Liyofilize)

**Ref.No: VT-003**

Kalibrasyon stabilitesi 15 gündür. Reaktif lot numarasındaki değişiklikler kalibrasyon gerektirir. Eğer kalite kontrol sonuçları kabul edilebilir limit aralıklarında değilse kalibrasyon yapmak gerekir.

SRM 956d materyali ile izlenilebilirliği sağlanmaktadır.

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

Arcon N Seviye 1 Kontrol- Liyofilize

**Ref.No: VT-001**

Arcon P Seviye 2 Kontrol- Liyofilize

**Ref.No: VT-002**

En az iki seviye kontrol ile 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**

Serum/Plazma	: 8.5 - 10.5 mg/dL
Rastgele idrar (Erkek) <sup>10</sup>	: 0.9 - 37.9 mg/dL
Rastgele idrar (Kadın) <sup>10</sup>	: 0.5 - 35.7 mg/dL
İdrar <sup>10</sup>	: 100-300 mg/24 saat

Ayrıntılı pediyatrik referans aralık değerleri için CALIPER çalışması sonuçlarına bakılabilir:  
<https://caliper.research.sickkids.ca/#/>

Sonuçları mg/dL'den mg/güne (24 saatlik üriner atılım) dönüştürmek için;

$$24 \text{ saatlik atılım} = [(V \times c) + 100] \text{ mg/gün}$$

Formülde;

V = 24 saatlik idrar hacmi (mL)

c = analit konsantrasyonu (mg/dL)

**Kritik değerler:** Morbidite olasılığını gösteren kritik değerler 6.0 mg/dL'den (1.5 mmol/L) az ve 14.0 mg/dL'den (3.5 mmol/L) yüksek değerlerdir.<sup>20</sup>

**Not 1:** Plazma kalsiyum konsantrasyonunun yaşa, cinsiyete, mevsime, hamilelik sırasında ve 24 saatlik süreye göre değiştiği rapor edilmiştir.<sup>22,23</sup> Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nin güneybatısında yaşayan sağlıklı erkek ve kadınlardan oluşan ayakta tedavi gören bir grupta, toplam veya serbest kalsiyum değerlerinde yaşa bağlı bir düşüş veya cinsiyete bağlı bir fark bulunamadı.<sup>24</sup> Hamilelik sırasında toplam kalsiyum ve düzeltilmiş kalsiyum, plazma albüminine paralel olarak azalır.<sup>25,26</sup> Fetal dolaşım göreceli olarak hiperkalsemiktir,<sup>24,27</sup> kordon kanındaki toplam ve serbest kalsiyumun anne plazmasına göre daha yüksek olmasıyla kanıtlanmıştır. Sağlıklı term yenidoğanlarda doğumdan sonra ilk birkaç günde kalsiyum konsantrasyonları azalır, ancak kısa sürede yetişkinlerde gözlenenenden biraz daha yüksek konsantrasyonlara yükselir.<sup>28</sup>

**Not 2:** Literatür bilgisi olarak sağlıklı erkek ve kadınlar, kalsiyum içeriği kısıtlanmamış olan bir diyetle günde 300 mg'a (7,5 mmol) kadar, kalsiyumu kısıtlı bir diyetle günde 200 mg'a (< 5 mmol) kadar kalsiyum salgırlar. Global anlamda UCa için referans verileri tam olarak belirlenmemiştir ve bireysel bir hastada üst referans limiti olarak 4 mg/kg vücut ağırlığı (0,1 mmol/kg) değerinin kullanılması tercih edilebilir.<sup>1</sup>

**Not 3:** Bir gecelik açlığın ardından spot açlık veya belirli bir zaman aralığında toplanan numuneler için UCa referans aralığı, aşağıdaki denklemle hesaplandığı üzere 0.16 mg/100 mL (<0.04 mmol/L) glomerüler filtrattan (GF) azdır:

$Uca$  (mg/100 mL GF)  
 $= [Uca$  (mg/dL)]  $\times$  [Serum kreatinin (mg/dL)] / İdrar kreatinin (mg/dL)

Açlık durumunda kalsiyum atılımı (mg/100 mL [mmol/L] GF) iskelet bileşenini değerlendirmek için kullanılır. 0.16 mg/100 mL (0,04 mmol/L) GF'den daha yüksek bir değer genellikle osteoklastik kemik rezorpsiyonunda bir artış anlamına gelir. Bu test böbrek taşı hastalığının ve yüksek döngülü osteoporozun değerlendirilmesinde kullanılır.<sup>1</sup>

Alternatif olarak idrar kalsiyumunun idrar kreatininine oranı hesaplanabilir. Oran için referans aralıkları yaşa ve cinsiyete bağlıdır.<sup>1</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>29</sup>

#### Birim Dönüşüm:

mg/dL  $\times$  0.2495 = mmol/L

#### PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

##### 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>30</sup>

Kalsiyum için tespit edilen analitik ölçüm aralığı 1.5 – 20 mg/dL'dir.

##### Tayin Limitleri (Detection Capability)

**Saptama sınırı (Limit of Detection: LoD):** 0.5 mg/dL

**Miktar tayini sınırı (Limit of Quantitation; LoQ):** 1.5 mg/dL

**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>31</sup>

##### Doğrusallık (Linearity)

Bu yöntem 20 mg/dL 'ye kadar ölçüm doğrusallığını gösterir. Bu değer üzerindeki konsantrasyonlarda otoanalizörün otomatik dilüsyonundan faydalanabilirsiniz. İlave bilgi için cihazın kullanım kılavuzuna bakabilirsiniz.

Manuel dilüsyon prosedürü için, numuneyi 1:5 oranında %0.90'luk isotonik kullanarak 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>32</sup>

##### Kesinlik (Precision)

Çalışma düzeni 20 $\times$ 2 $\times$ 2 "The Single Site" protokolüne göre oluşturulmuştur. Çalışma sonucunda Tekrarlanabilirlik (Repeatability) ve Laboratuvar İçi Kesinlik (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>33</sup>

Kalsiyum'a ait tekrarlanabilirlik ve laboratuvar içi kesinlik SD (standart sapma) ve %CV değerleri sırasıyla tablo 1 ve 2'de verilmiştir:

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

Ortalama konsantrasyon	SD	CV%	n
8.98 mg/dL	0.15	1.71	80
12.4 mg/dL	0.11	0.90	80

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "within-run precision" olarak adlandırılmaktadır.<sup>34</sup>

**Tablo 2. İki Ayrı Konsantrasyondaki Numuneden Elde Edilen Kalsiyum Laboratuvar İçi Kesinlik Sonuçları**

Ortalama konsantrasyon	SD	CV%	n
8.98 mg/dL	0.36	4.05	80
12.4 mg/dL	0.46	3.73	80

**Not:** Bu çalışma düzeni önceki yayınlanmış CLSI EP05-A2 rehberinde "total presizyon" olarak adlandırılmaktadır.<sup>34</sup>

##### Metot Karşılaştırma

Metot karşılaştırması verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda:

Passing-Bablok denklemi.<sup>35</sup>

$y = 1.07x - 1.48$  mg/dL

$r = 0.993$  olarak hesaplanmıştır.

##### İnterferans

Kalsiyum interferans tarama testinde kullanılan endojen interferant ve analit konsantrasyonları "CLSI EP37-ED1:2018" ve "CLSI EP07-ED3:2018" kılavuzlarına uygun olacak şekilde belirlendi.<sup>36,37</sup>

Kalsiyum 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>38</sup>

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

İnterferant-Konsantrasyon	Kalsiyum Hedef (mg/dL)	N*	Gözlemlenmiş Geri Elde %
Hemoglobin 1260 mg/dL	8.48	3	101
Bilirubin 48.3 mg/dL	7.97	3	105
Lipemi 1651 mg/dL	8.72	3	108

\*Serum havuzu şeklinde hazırlanmış olan kontrol ve test (içinde interferant bulunan) numunelerinin kaç kez tekrarlı çalışılacağına 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>37</sup>

**Not 1:** Hemoliz, sarılık, lipemi, paraproteinler ve magnezyumun fotometrik yöntemlerle negatif veya pozitif hatalı test sonucu üretecek şekilde etkileşime girdiği rapor edilmiştir. Girişimi azaltmak için bikromatik okuma, çoklu dalga boyu düzeltmeleri veya körleme kullanılabilir. Lipemik numuneler analizden önce ultrasantrifüje tabi tutulabilir veya lipit fraksiyonunu uzaklaştırmak için işlemden geçirilebilir.<sup>1</sup>

**Not 2:** Hemoliz, kırmızı kan hücrelerinin plazmaya göre daha düşük konsantrasyonda kalsiyum içermesi nedeniyle negatif bir hataya neden olabileceği de daha önemli hatalar hemoglobinin spektral interferansından kaynaklanabilir. Kullanılan yöntemle bağlı olarak hemoglobinin negatif veya pozitif etkileşim ürettiği rapor edilmiştir. Fotometrik yöntemlerde, hemolizli örneklerin analiz edilmesi gerekiyorsa etilen glikol-O,O'-bis(2-aminoetil)-N,N',N'-tetraasetik asit (EGTA) ile muamele edilmiş serumla körleme yapılması önerilir.<sup>1,39,40</sup>

**Not 3:** Bireysel cihazlar ve yöntemler; magnezyum, hemoglobin, bilirubin, proteinler, bulanıklık ve diğer interferantlardan kaynaklanan girişimlere karşı duyarlılıkları açısından değerlendirilmelidir.<sup>1</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 yanıtı (otoantikorlar 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>37</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 (İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemi) 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 47: Bone and Mineral Metabolism, p.766-766.e85, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
2. Rizzoli R, Bonjour JP. Physiology of calcium and phosphate homeostasis. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2006. p. 345–60.
3. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), Chapter 46: Nutrition: Laboratory and Clinical Aspects, p.458-501.e7, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
4. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10:1257–72.
5. Fogh-Andersen N, Bjerrum PJ, Siggaard-Andersen O. Ionic binding, net charge, and Donnan effect of human

- serum albumin as a function of pH. *Clin Chem* 1993;39:48–52.
6. Kragh-Hansen U, Vorum H. Quantitative analyses of the interaction between calcium ions and human serum albumin. *Clin Chem* 1993;39:202–8.
  7. Schmidt-Gayk Measurement of calcium, phosphate and magnesium. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2006 p. 487–505.
  8. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine* 2020;69(3):485–95.
  9. Samuell CT, Kasidas GP. Biochemical investigations in renal stone formers. *Ann Clin Biochem* 1995;32:112–22.
  10. Bushinsky DA. Recurrent hypercalciuric nephrolithiasis—does diet help? *N Engl J Med* 2002;346:124–5.
  11. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008;28:120–32.
  12. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, et al. Adolescent and mid-life diet: risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009;169:391–401.
  13. Michaëlsson K, Melhus H, Lemming EW, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013;347:f228.
  14. Jassam N, Hayden K, Dearman R, Allgar V, Barth JH. Prospective study comparing the outcome of a population-specific adjusted calcium equation to ionized calcium. *Ann Clin Biochem* 2020; 57:316–24.
  15. James MT, Zhang J, Lyon AW, et al. Derivation and internal validation of an equation for albumin-adjusted calcium. *BMC Clin Pathol* 2008;8:12.
  16. Jain A, Bhayana S, Vlasschaert M, et al. A formula to predict corrected calcium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2884–8.
  17. Sodi R, Bailey LB, Glaysher J, et al. Acidification and urine calcium: is it a preanalytical necessity? *Ann Clin Biochem* 2009;46:484–7.
  18. Robinson JL, Seiden-Long I, de Koning L. Identification and implementation of hemolysis interference thresholds in serum ionized calcium measurement. *Clin Biochem* 2020;78:66–7.
  19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline*. CLSI Document EP25-A. Wayne, PA: CLSI; 2009.
  20. Pesce, A. J., & Kaplan, L. D. (2009). *Methods in Clinical Chemistry: Kaplan and Pesce's: Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation: Vol. I (5th ed.)*, Chapter: Calcium, p.296-303. Elseviers.
  21. Renoe BW, McDonald JM, Ladenson JH. The effects of stasis with and without exercise on free calcium, various cations, and related parameters. *Clin Chim Acta* 1980;103:91–100.
  22. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:405–13
  23. Endres DB, Morgan CH, Garry PJ, et al. Age-related changes in serum immunoreactive parathyroid hormone and its biological action in healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:724–31.
  24. Wandrup J. Critical analytical and clinical aspects of ionized calcium in neonates. *Clin Chem* 1989;35:2027–33.
  25. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832–72.
  26. Kovacs CS, Kronenberg HM. Pregnancy and lactation. In: Rosen CJ, Compston JE, Lian JB, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 90–5.
  27. Kovacs CS. Fetal calcium metabolism. In: Rosen CJ, Compston JE, Lian JB, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 108–12.
  28. Cardenas-Rivero N, Chernow B, Stoiko MA, et al. Hypocalcemia in critically ill children. *J Pediatr* 1989;114:946–51.
  29. 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.
  30. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval Through Specimen Dilution and Spiking – 1st Edition*. CLSI Document EP34. Wayne, PA: CLSI; 2018.
  31. 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.
  32. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach - 1st Edition*. CLSI Document EP06-A. Wayne, PA: CLSI; 2003.
  33. 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.
  34. 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.
  35. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988;26:783-790.
  36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Supplemental Tables for Interference Testing in Clinical Chemistry - First Edition*. CLSI Document EP37. Wayne, PA: CLSI; 2018.

37. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. CLSI Document EP07. Wayne, PA: CLSI; 2018.
38. CLIA proficiency testing criteria for acceptable analytical performance, as printed in the Federal Register July 11, 2022;87(131:41194-242.
39. Buckley BM, Russell LJ. The measurement of ionised calcium in blood plasma. Ann Clin Biochem 1988;25(Pt 5):447-65.
40. Dimeski G, Badrick T, John AS. Ion selective electrodes (ISEs) and interferences—a review. Clin Chim Acta 2010;411:309-17.
41. Rifai, N., Chiu, R. W., & Young, I., et al., (2023) Tietz Textbook of Laboratory Medicine (7th ed.), Chapter 49: Kidney Disease, p.603-675.e17, Elsevier, St. Louis, Missouri 63043
42. WHO Publication: Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations, WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2:Jan 2002.
43. Burtis CA, Ashwood ER, editors. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2001:800.



**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

IVD

In Vitro Diagnostik Medikal Cihaz

LOT

Lot Numarası

R1

Reaktif 1

GTIN

Küresel Ticari Ürün Numarası

REF

Referans Numarası

GLP

İyi Laboratuvar Uygulamaları

FOR USE WITH

Birlikte Kullanılacak Ürünleri Tanımlar

PRODUCT OF TURKEY

Türkiye Ürünü



Üretici



Son Kullanma Tarihi



Sıcaklık Sınırlaması (Saklama Şartları)



Kullanım Kılavuzuna Bakınız



Dikkat



Test Sayısı