

Kromozom Analizi Sürecinde İnsan Hata Olasılığının Tahmini

Selcen Sezer^{1*}

¹İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 44280, Malatya, Türkiye

*sezer.selcen@gmail.com

Özet – Kromozom analizi, genomun farklı bölümlerinin konumu ve hem dengesiz hem de dengeli yeniden düzenlemeler de dâhil olmak üzere, bir bütün olarak insan genomuna doğrudan genel bir bakış sağlar. Analiz, canlıların evrimsel süreçlerini değerlendirilebilir. Analiz işlemi, genetik temelli hastalıkların kromozomal boyuttaki sayısal veya yapısal anomalisini belirlemek üzere sitogenetik laboratuvarlarında yapılmaktadır. Kromozom analizinin sonucunu etkileyecek herhangi bir hata; maddi zararlara, zaman kayıplarına ve hastalık tanıları için çok önem arz eden sonuçlarda yanılmalara sebep olabilir. Bu nedenle kromozom analizi sırasındaki insan performansının değerlendirilmesi, hata olasılıklarının belirlenmesi ve insan hatalarının minimuma indirilmesi oldukça önemlidir. Çalışmamız, insan hatalarının kromozom analiz sürecine katkısını değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu doğrultuda periferik kandan elde edilen lenfositlerden rutin uygulanan kromozom analiz süreci incelenmiş ve bu süreçteki görevlerin insan hata olasılıkları (HEP), İnsan Hata Değerlendirme ve Azaltma Tekniği (HEART) ile değerlendirilmiştir. Geleneksel HEART, HEP’i hesaplamak için pratik bir araçtır. HEART yaklaşımı genel görev türünü (GTT) ve hata üreten koşulları (EPC) dikkate alarak insan hata olasılıklarını sistematik olarak hesaplayabilir. Kromozom analizi sürecindeki görevlerin, HEP değerleri hesaplandığında “kromozomların slaytlara yayılması ve boyanması” alt görevi en yüksek HEP’e (5.35E-02) sahip çıkmıştır. HEP değeri yüksek olan görevlerde, hata üzerinde özellikle tecrübe ve duygusal stresin önemli olduğu görülmektedir. Bu çalışma genetik laboratuvarlarına, laboratuvar çalışanlarına ve sağlık kalite standartları işleyişine katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler – Sitogenetik, Kromozom Analizi, İnsan Hata Olasılığı, Karyotip, Heart

I. GİRİŞ

Kromozom analizi bir tür genetik testtir. Kromozomlar hücrenin çekirdeğinde bulunur ve hücrenin komuta merkezi gibidirler. Genleri taşıyan DNA ve proteinlerin mitozun metafaz aşamasında paketlenmesi ile oluşan iplik benzeri yapılardır [1]. Kromozomlar, metafaz veya prometafaz aşamasında ışık mikroskobu altında görülebilirler. Bundan faydalanarak elde etmek üzere bir dizi işlemeden geçirilerek boyanan kromozomlar bantlarına, sentromerin konumuna ve boyutuna göre sıralanırlar ve bu haline karyotip denir [2]. Kromozomların karyotip dizilimi morfolojik ve moleküler verilerle birlikte evrim ve türleşmenin kalıpları ve mekanizmaları hakkında bilgi edinmek için kullanılabilir [3,4]. Karyotip sayesinde ayrıca, kromozom analizi ile otozomların

ve gonozomların sayısal ve yapısal anormalliklerinin tespiti ve görselleştirilmesinin yanı sıra kazançlar ve kayıplar da dâhil olmak üzere kromozomal yeniden düzenlemelerin tespiti gerçekleştirilir.

Kromozom analizinin yapılması için yaygın endikasyonlar arasında çoklu konjenital anomaliler, gelişme geriliği, gelişimsel gecikme, zekâ geriliği, olası Down sendromu, primer amenore veya gecikmiş ergenlik, sık düşükler, infertilite ve cinsiyet belirleme yer alır [5]. Kromozom analizi için prenatal dönemde amniyotik sıvı hücreleri, koryonik villuslar, sitotrofoblastlar, kor mezenşim hücreleri ve fetal kan lenfositleri; postnatal dönemde periferik kan lenfositleri, deri fibroblastları, kemik iliği hücreleri, gonad dokusu ve postmortem dönem için

ise; plasental dokular, deri fibroblastlar, intrakardiyak kan lenfositleri tercih edilir [6]. Çok çeşitli doğum kusurlarının ve konjenital hastalıkların kromozomal anormalliklerden kaynaklandığı bilinmektedir. Canlı doğan çocukların yaklaşık %0,8'inde kromozomal anomaliler vardır ve bu bireylerin yarısında anormal bir fenotip görülür. Zararlı fenotipik sonucun en iyi öngörücüsü, anöploidi olarak adlandırılan kromozomal materyalin kazanımı veya kaybıdır [7]. Dolayısıyla kromozom testinin doğru sonuçlanması hayati önem taşımaktadır. Sitogenetik laboratuvarında gerçekleşen bu işlem, test materyalinin kabulünden kromozom eldesine ardından kromozomların fotoğraflanmasına ve karyotipleme yapılarak sonucun belirlenmesine kadar çok basamaklı, meşakkatli ve uzun zaman alan bir süreci kapsar. Bu basamaklar insanlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Laboratuvar çalışanları zaman baskısı, yanlış sonuç stresi, kullanılan malzemelerdeki değişkenlik, gelen örneğin kalitesi, hastaların ve laboratuvar sorumlularının baskısı vb. bir dizi hata üretebilir koşullarla karşı karşıya kalırlar. Bunların yanı sıra temel insani koşullar da hesaba katıldığında kromozom analizinde olası hatalar yapılabilmektedir. Herhangi bir basamaktaki insan sebepli başarısızlık, maddi zarara, uzun zaman kayıplarına, hastalarda ajitasyona ve hastaya sonuç verilememesine hatta en önemlisi yanlış sonuç verilmesine neden olabilir.

Literatürde insan hatasını analiz eden çalışmalarda çeşitli metodolojiler kullanılmıştır. Bu yöntemler; İnsan Faktörleri Analizi ve Sınıflandırma Sistemi (HFACS) [8], Başarı Olasılık İndeksi Yöntemi (SLIM) [9], İnsan Hata Değerlendirme ve Azaltma Tekniği (HEART) [10], Bilişsel Güvenilirlik ve Hata Analizi Yöntemi (CREAM)'dir [11]. Literatür incelendiğinde kromozomal analizlerin dikkate alınarak insan hatasının değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız, kromozom analizi sürecindeki insan hata olasılıklarını tahmin etmeyi amaçlamıştır. Bunun için sağlam bir metodolojik çerçeve sunan geleneksel HEART yöntemi kullanılmaktadır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

HEART'in teorik arka planı ve temel adımları bu bölümde açıklanmaktadır.

A.

B. HEART

İnsan hatası değerlendirme ve azaltma tekniği (HEART), ciddi operasyonlarda veya süreçlerde meydana gelen insan hatasını analiz etmek ve insan hatası olasılığını (HEP) hesaplamak için J. C. Williams tarafından geliştirilmiştir. İlk olarak nükleer santrallerde insan hatalarını analiz etmek için tanıtıldı [12]. Günümüzde insan hatasının ön plana çıktığı denizcilik [13], demiryolu [14] ve açık deniz platformları [15] gibi çeşitli alanlarda da uygulanmaktadır. HEART yönteminde, değerlendirilen görevler için uzmanların bilgi ve deneyimlerinden yararlanılır. HEART, HEP değerini hesaplamak için insan görevlerini değerlendiren güvenilir bir tekniktir. Yöntem iki temel unsura dayanmaktadır [16]. Birincisi genel görev türüdür (GTT) ve görevin genel tanımını ifade eder. Yöntemde tanımlanan GTT'lerden göreve uygun olanı seçilerek HEP değerine ilişkin genel hata olasılığı (GEP) belirlenir. HEART tekniğinde tanımlanmış dokuz GTT bulunmaktadır [12]. İkinci unsur olan hata üreten koşullar (EPC), bir görev sırasında insan hatası olasılığını olumsuz yönde etkileyen, performansı şekillendiren faktörleri (zaman sıkıntısı, yaş, gürültü seviyesi vb.) ifade eder. HEART için belirlenmiş otuz sekiz EPC vardır ve bunlardan görevle ilişkili olanlar belirlenir [12].

C. HEART Yönteminin Temel Adımları

Geleneksel HEART yönteminin temel adımları sırasıyla görev analizi, senaryo tanımı, GTT seçimi, EPC seçimi, APOA (Değerlendirilen etki oranı) hesaplaması ve HEP hesaplamasıdır. Yaklaşımın temel adımları aşağıdaki gibi açıklanmaktadır.

Adım 1, Görev Analizi: Bu adımda operasyona veya sürece ilişkin görevler tanımlanır. Görev analizi yapmak için tanımlanan ana görevler hiyerarşik görev analizine (HTA) göre alt görevlere ayrılmaktadır. Yani analiz hedefe dayalı olarak yapılır, konunun üst düzey hedefine göre ana görev ile başlar ve onu alt görevlere böler [17]. Süreç veya operasyonda başarıyla tamamlanması gereken görevler bu adımda belirlenir. Böylece ana görev ve alt görevlerin HEP değerleri tahmin edilebilir.

Adım 2, Senaryo Tanımı: Bu adımda, fiziksel çalışma koşulları, operasyonun sınırlamaları, görevi yapan kişilerin durumları gibi çeşitli koşulları hesaba katacak şekilde anlık durumlar açıklanmaktadır. Bu adımın amacı göreve uygun

senaryoyu tanımlamaktır. Her bir alt görevin yerine getirilmesi sırasında insan performansını etkileyen bu koşullar, GTT ve EPC'nin belirlenmesinde oldukça önemli rol oynar [18].

Adım 3, GTT seçimi: Bu adımda analiz edilen tüm alt görevlerin GTT'leri belirlenir. A'dan M'ye tanımlanmış dokuz GTT'den en uygun olanı her bir alt görev için uzmanlar tarafından seçilir. Böylece bütün alt görevlerin GEP değerleri tanımlanabilir [12].

Adım 4, EPC Seçimi: Uzmanlar, her görevin GTT'sini belirledikten sonra senaryoya uygun olarak her bir alt görev için insan performansını olumsuz etkileyen EPC'leri seçerler. Seçilen EPC'ler GEP değerini artıran faktörlerdir. Uzmanlar, HEART'ta belirtilen otuz sekiz EPC arasından seçim yapar ve birden fazla EPC seçimi olabilir. Uzman, HEART için tanımlanan EPC'ler arasından birden fazla seçim yaparsa, EPC'lerin genel etkisini belirlemek için değerlendirilen etki oranı (APOA) hesaplamasına ihtiyaç duyulur.

Adım 5, APOA Hesaplaması: APOA hesaplamasında EPC'lerin etkisinin oranı belirlenir. Bu bağlamda her bir alt görev için seçilen EPC'lerin APOA değeri uzmanların yüzde değerlendirmesine dayalı olarak hesaplanır. Her bir EPC'nin APOA değeri 0-1 arasındadır.

Adım 6, HEP Hesaplaması: Her bir alt görevin GEP, EPC ve APOA değerleri belirlendikten sonra HEP değeri eşitlik 1 yardımıyla hesaplanır [12].

$$HEP = GEP \times \left\{ \prod_t [(EPC_t - 1)APOA_t + 1] \right\} \quad (1)$$

Denklem 1'e göre EPC_t , t'ninci ($t = 1,2,3, \dots, 38$) EPC'yi ifade eder. $APOA_t$, t'ninci EPC'nin etki oranıdır.

III. BULGULAR

Bu bölümde kromozom analiz işlemindeki görevler için HEP değerleri tahmin edilmiştir. Bu amaca ulaşmak için genetik laboratuvarlarının standart prosedürleri, TBG derneği broşürü, kromozom analiz kaynakları ve uzman görüşleri aracılığı ile görevler belirlenmiştir [19-22]. Buna göre Tablo 1, kromozom analizi sürecinin HTA'sını sunmaktadır. Tablo 1'de görüldüğü gibi kromozom analizi için üç ana görev ve on iki alt görev belirlenmiştir.

Süreç için görevler belirlendikten sonra gerçek bir kromozom analizi senaryosu değerlendirilmiştir. Senaryoya göre genetik laboratuvarına kromozom analizi için gün içinde

toplam 13 adet periferik kan numunesi gelmiştir. Tecrübeli bir uzman tarafından işlemlerine başlanmıştır. Kromozom analizini gerçekleştiren uzmanlar bu işlemi daha önce birçok defa yapmışlardır.

Tablo 1. Kromozom analizinde hiyerarşik görev analizi

1 Kromozom Eldesi Hazırlığı	
1.1	Örnekler için tüplere ve sisteme numara girin.
1.2	Kullanılacak malzemeler ve ortamların sterilize edildiğinden emin olun.
1.3	Örnekten hücrelerin çoğalması için gerektiği şekilde hücre ekimi yapın.
1.4	Kolşsin vb. bir kimyasal ile mitozun inhibisyonundan emin olun.
2 Kromozom Slayt Hazırlığı	
2.1	Gerekli solüsyonların ve boyanın hazırlığını yapın.
2.2	Çoğalan hücrelere hipotonik solüsyon ekleyin.
2.3	Açığa çıkan kromozomların fiksasyonu için 3 kez fiksatif solüsyon ekleyin.
2.4	Elde edilen kromozomların görünebilmesi için slaytlara yayın ve boyanın (genellikle G-bantlama).
3 Karyotipleme Hazırlığı	
3.1	Boyanmış kromozom preparatlarının mikroskoptan bulunup bilgisayara aktarıldığından emin olun.
3.2	En iyi 20 metafaz alanlarını seçildiğinden emin olun.
3.3	Ortalama 20 metafaz alanı seçip (5 tam karyotip, 5 metafaz analizi ve 10 metafaz sayımı) analizini gerçekleştirin.
3.4	Karyotipleri sorumlu uzmanın yorumlaması ile sonuçların sisteme girildiğinden emin olun.

Uzman görüşlerinden yararlanılan çalışmaya beş uzman katılmıştır. Uzmanlar konu hakkında geniş bilgi ve tecrübeye sahip kişiler olup kromozom testi sürecini birçok kez yürütmüşlerdir. İlk olarak uzmanlar fikir birliğine vararak her bir alt görevin GTT'leri tanımlanmıştır. Uzmanların seçtiği GTT'ler Tablo 2'de gösterilmektedir. Benzer şekilde uzman grubun fikir birliğine göre her bir alt görevin EPC'leri belirlenmiştir. HEART için tanımlanan otuz sekiz EPC arasından insan hatası olasılığını artırma özelliğine sahip bir veya birden fazla EPC seçilebilir. Uzmanların belirlediği EPC'ler Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Seçilen GTT ve EPC'ler

Görevler	GTT	EPC
1		
1.1.	E	EPC 15, 20, 29
1.2.	G	EPC 12, 17, 28
1.3.	F	EPC 15, 23
1.4.	H	EPC 23
2		
2.1.	F	EPC 23, 29
2.2.	F	EPC 22, 34
2.3.	F	EPC 15, 27
2.4.	E	EPC 15, 29
3		
3.1.	E	EPC 16, 29, 38
3.2.	G	EPC 4
3.3.	H	EPC 16, 36, 37
3.4.	G	EPC 11, 13, 36

Tablo 2'ye göre birçok alt görevin birden fazla EPC'si çıkmıştır. Bu nedenle APOA hesaplaması yapılmıştır. Uzmanlar her bir alt görevin EPC'lerinin etkisini belirlemek için EPC'leri 0-100 aralığında değerlendirmişlerdir. Bu bağlamda her bir alt göreve ait EPC'leri, toplamları 100 olacak şekilde değerlendirirler. Uzmanlardan elde edilen farklı değerlendirmeler aritmetik ortalama alınarak birleştirilmiştir. Elde edilen değer normalize edilerek her bir görevin EPC'lerinin etkisi 0-1 aralığında belirlenmiştir. Tablo 3, her bir alt görevin EPC'lerinin APOA değerlerini göstermektedir. Son olarak kromozom analizinin her bir alt görevi için HEP hesaplaması eşitlik 1'e göre gerçekleştirilmiştir. Tüm alt görevler için hesaplanan HEP' ler Tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 3. APOA ve HEP sonuçları

Görevler	EPC	APOA	HEP
1.1	15 20 29	0.13 0.47 0.4	4.15E-02
1.2	12 17 28	0.11 0.25 0.64	1.00E-03
1.3	15 23	0.22 0.78	6.34E-03
1.4	23	1	3.20E-05
2.1	23 29	0.45 0.55	4.44E-03
2.2	22 34	0.64 0.36	4.70E-03
2.3	15 27	0.59 0.41	7.61E-03
2.4	15 29	0.74 0.26	5.35E-02
3.1	16 29 38	0.55 0.28 0.17	4.57E-02
3.2	4	1	3.60E-03
3.3	16 36 37	0.19 0.43 0.38	2.86E-05
3.4	11 13 36	0.14 0.35 0.51	1.32E-03

IV. TARTIŞMA

Analizimizin sonuçlarına göre, Tablo 3'de gösterildiği gibi kromozom analiz sürecinde en yüksek HEP değeri 2.4 (Elde edilen kromozomların görünebilmesi için slaytlara yayın ve boyayın) alt görevinde bulunmuştur. Slaytların yayılması ve boyanmasındaki yüksek HEP'in ana faktörlerinden birisi tecrübe ve diğeri dikkatten uzaklaştırarak duygusal etmenlerdir. Görevin başarısız olması durumunda özellikle preparatın yayması sırasındaki küçük bir dikkat eksikliği ile hasta karışması dâhi oluşabilir. Alt görevlerden 3.1 (Boyanmış kromozom slaytlarının mikroskoptan bulunup bilgisayara doğru aktarıldığından emin olun) ikinci en yüksek HEP değerine sahiptir.

Otomatize bir sistem ile mikroskoptan bilgisayara aktarımındaki bilgisel eksiklik veya sistemde hasta ismi ve numara verme ardından hastaya kendisinin metafaz alanlarının yüklenmesinde yine dikkatsizlik sebebiyle eksiklik ve karışıklıklar görülebilir. Alt görev 3.1'deki hata erken fark edilirse geriye dönülerek hızlı telafi edilebilir, ekstra kontroller sayesinde büyük yanlışlıklar engellenebilir. Üçüncü en yüksek HEP değeri ise 1.1 (Örnekler için tüplere ve sisteme numara girin) alt görevinde görülmüştür. Analiz sırasında basit görünen görevlerden birisi ancak başarısız olması durumunda hastalara ait numuneler karışabilir, telafisi olmayan ve ciddi büyük sorunlara yol açabilir bir hatadır. Görevin önemi ve sebep olacağı sonuçların farkındalığında büyük bir özen ile işlem yapılmalıdır. En yüksek HEP değerine sahip görevden en aza sahip göreve kadar hataya sebep olabilecek faktörler en aza indirgenirse birçok hastalığın altında yatan sebebin tespiti için önemli olan kromozom analizi işlemi daha hatasız gerçekleştirilebilir.

V. SONUÇLAR

Kromozom analizi, birçok hastalığın temelinde yatan kromozomal yapı ve sayıdaki anormalliklerin belirlenmesi için çok önemlidir. Analiz sonucunu etkileyecek herhangi bir hata, sonuç çıkmamasından, yanlış hastaya yanlış sonuç verilmesine kadar birçok hayati probleme sebep olabilir. Bu tarz olumsuz sonuçları en aza indirmek için çalışmamızda kromozom analizine hazırlık ve sonucun verilmesine kadar insan faktörünün rolü tartışılmıştır. Süreç içinde görevler belirlenir ve her görev için HEP değeri hesaplanır. HEP hesaplaması için geleneksel HEART yaklaşımı kullanılmıştır. Değerlendirmelere göre en yüksek HEP değerine sahip alt görev 2.4 çıkmıştır. Ardından ise 3.1 ve 1.1 gelmektedir. Bu alt görevler ileri seviye uzmanlıktan ziyade dikkat gerektiren görevleri vurgulamaktadır. Dikkatsizliğe sebep olan duygusal ve stres vb. etmenler azaltılırsa hata sebeplerinin büyük bir kısmı çözülebilir. Mevcut incelememiz, genetik laboratuvarlarına, sağlık kalite standartları işleyişine, ilgili uzmanların çalışma sürecine katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Bangs, C. D., & Donlon, T. A. (2005). Metaphase chromosome preparation from cultured peripheral blood cells. *Current Protocols in Human Genetics*, 45(1), 4-1.
- [2] Altınordu F., Peruzzi, L., Yu, Y. & X He, X. (2016). A tool for the analysis of chromosomes: karyotype. *Taxon*, 65(3), 586-592.
- [3] Peruzzi, L., Carta, A. & Altınordu, F. (2017). Chromosome diversity and evolution in *Allium* (Allioideae, Amaryllidaceae). *Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 151(2), 212-220.
- [4] Peruzzi, L., Leitch, I. J., & Caparelli, K. F. (2009). Chromosome diversity and evolution in *Liliaceae*. *Annals of Botany*, 103(3), 459-475.
- [5] Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., Willard, H.F. (2007). *Thompson & Thompson GENETICS IN MEDICINE: 7th edition*, W.B. Saunders, St. Louis.
- [6] Howe, B., Umrigar, A., & Tsien, F. (2014). Chromosome preparation from cultured cells. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (83), e50203.
- [7] Sharkey, F. H., Maher, E., & Fitzpatrick, D. R. (2005). Chromosome analysis: what and when to request. *Archives of disease in childhood*, 90(12), 1264-1269.
- [8] Liu, R., Cheng, W., Yu, Y., & Xu, Q. (2018). Human factors analysis of major coal mine accidents in China based on the HFACS-CM model and AHP method. *International journal of industrial ergonomics*, 68, 270-279.
- [9] Abrishami, S., Khakzad, N., Hosseini, S. M., & van Gelder, P. (2020). BN-SLIM: A Bayesian Network methodology for human reliability assessment based on Success Likelihood Index Method (SLIM). *Reliability Engineering & System Safety*, 193, 106647.
- [10] Evans, M., He, Y., Maglaras, L., & Janicke, H. (2019). HEART-IS: A novel technique for evaluating human error-related information security incidents. *Computers & Security*, 80, 74-89.
- [11] Ung, S. T. (2015). A weighted CREAM model for maritime human reliability analysis. *Safety science*, 72, 144-152.
- [12] Williams, J. C. (1988). A data-based method for assessing and reducing human error to improve operational performance. In: *Conference Record for 1988 IEEE Fourth Conference on Human Factors and Power Plants*, 436-50.
- [13] Bowo, L. P., Furusho, M., & Mutmainnah, W. (2020). A New HEART-4M Method for Human Error Assessment in Maritime Collision Accidents. *Transactions of Navigation*, 5(2), 39-46.
- [14] Zhou, J. L., Lei, Y., & Chen, Y. (2019). A hybrid HEART method to estimate human error probabilities in locomotive driving process. *Reliability Engineering & System Safety*, 188, 80-89.
- [15] Islam, R., Anantharaman, M., Khan, F., Abbassi, R., & Garaniya, V. (2020). A hybrid human reliability assessment technique for the maintenance operations of marine and offshore systems. *Process Safety Progress*, 39, e12118.

- [16] Deacon, T., Amyotte, P. R., Khan, F. I., & mackinnon, S. (2013). A framework for human error analysis of offshore evacuations. *Safety Science*, 51(1), 319-327.
- [17] Shepherd, A. 2000. Hierarchical Task Analysis. Taylor and Francis, London. ISBN 9780748408382
- [18] Akyuz, E., Celik, E., & Celik, M. (2018). A practical application of human reliability assessment for operating procedures of the emergency fire pump at ship. *Ships and Offshore Structures*, 13(2), 208-216.
- [19] Haksever, i. K. A., İntepe, N., Ergün, A. Ç. S., Çeltik, B. I. C., & Tavli, V. (2019). Pediatrik Hasta Grubunda Sitogenetik Analiz Sonuçları: Retrospektif Bir Çalışma. *Izmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 19(2), 66-70.
- [20] Yüksel, S., & Eroğlu, Ö. (2018). Klinik Sitogenetik Laboratuvarında Kan Kültüründen Yeterli Sayıda ve Yüksek Çözünürlükte Metafaz Alanı Elde Etmek İçin Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 11(2), 1-4.
- [21] Kanda, R., Jiang, T., Hayata, I., & Kobayashi, S. (1994). Effects of colcemid concentration on chromosome aberration analysis in human lymphocytes. *Journal of Radiation Research*, 35(1), 41-47.
- [22] Khalil, A. M. (1989). The induction of chromosome aberrations in human purified peripheral blood lymphocytes following in vitro exposure to selenium. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 224(4), 503-506.