

# Denizli’de Yaşayan 18-40 Yaş Arası Bireylerde Farklı Yöntemlerle Referans Aralıkların Saptanması

[Determination of Reference Intervals for 18-40 Years Old People Living in Denizli by Using Different Methods]

Yaşar Enli  
Diler Aslan  
Nalan Akalın  
Yavuz Aydın  
Gamze Can Yılmaztürk  
İlker Göçhan  
Sezgin Tekintürk  
Süleyman Demir

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD,  
Denizli, Türkiye

**Yazışma Adresi**  
[Correspondence Address]

Öğr. Gör. Dr. Yaşar Enli  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya AD Kınıklı Kampüsü Denizli, Türkiye  
Tel: +90-258-213 40 30 (1399)  
Fax: +90-258-213 28 74  
e-mail: enli20@yahoo.com

Kayıt tarihi 22.08.2003; kabul tarihi 12.02.2004  
[Received 22.08.2003; accepted 12.02.2004]

## ÖZET

Tıbbi kararda gerekli olan referans aralıklarının hesaplanması için çeşitli öneriler bulunmaktadır. Sağlıklı olduğu kanıtlanmış olan referans bireylerden elde edilen sonuçlardan “ABD Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi” (NCCLS) ve “Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu” nun (IFCC) önerilerine göre parametrik ve parametrik olmayan yöntem ile yapılan hesaplamalar yanında, laboratuvara başvuran bireylerin sonuçlarından da hesaplama yapılabilmektedir.

Bu çalışmada NCCLS’nin önerilerine göre hazırlanan anketler yardımıyla, referans bireyleri seçildi (131 erkek, 128 kadın; yaş:18-40). Bu bireylerin genel kontrol paneli (alkalen fosfataz, glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit), lipit paneli (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit) ve tiroid panelinden (TSH, total T3, total T4, serbest T3, serbest T4) seçilen 14 test sonuçlarından göre parametrik ve parametrik olmayan yöntem ile referans aralıklar hesaplandı.

Aynı tarihlerde (Mayıs-Ağustos 2000) bu analitler için laboratuvarımıza başvuran birey (18-40 yaş) sonuçlarından da önerilen yöntemler modifiye edilerek referans aralıklar saptandı (2968’i genel kontrol paneli; 1256’sı lipit paneli; 1113’ü tiroid paneli testleri olmak üzere toplam 4110 birey). Sonuçlar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Referans bireylerin seçimi temeline dayanan parametrik olmayan yöntemin daha uygulanabilir olduğunu saptadık. Referans bireylerin verilerinden hesaplanan referans aralıkları ile laboratuvara başvuranların sonuçlarından saptanan referans aralıkları arasında özellikle tıbbi karar noktaları olan sınırlar arasında farklılıklar gözledik. Laboratuvara başvuran hasta sonuçlarından hesaplanarak belirlenen referans aralıkların genel olarak fikir sağlaması yanında, laboratuvar performansının değerlendirilmesi açısından yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, laboratuvar testlerinin standardizasyonu için ulusal referans aralık saptama politikasının belirlenmesi gerektiğine inanmaktayız.

**Anahtar Kelimeler:** Referans aralık, Denizli.

## ABSTRACT

There are some recommendations for determination of reference intervals necessary for medical decision. We can calculate reference intervals from the data of selected healthy reference individuals by using of nonparametric and parametric methods recommended by NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA) and IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), respectively. Also, it can be determined from the laboratory test results of people submitted to laboratory.

In this study, healthy reference individuals selected (131 male, 128 female; ages:18-40) by questionnaire which was prepared according to the NCCLS recommendations. For these people, the reference intervals of the selected analytes (general control panel: alkaline phosphatase, glucose, BUN, creatinine, uric acid; lipid panel: total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides; thyroid panel: TSH, total T3, total T4, free T3, free T4) were estimated by using nonparametric and parametric methods.

Reference intervals of these 14 analytes also were determined from the results of people (total n=4110, ages:18-40; the general control panel, n=2968; the lipid panel, n=1256; the thyroid panel, n=1113) who were submitted to our laboratory in the same period (May –August 2000). Results were compared with each other.

We found that the NCCLS and IFCC recommendations which are depended on the selection of reference individuals are more useful and nonparametric method is more appropriate estimation method. We have found that some differences between the reference intervals, especially for medical decision limits, calculated from the values of reference individuals and the patients results. The method which is proposed by us for the determination of reference intervals from the data of people who were admitted to laboratory, also useful for the evaluation of clinical laboratory performance. We also believe that the national reference interval determination policy should be established for the standardization of the laboratory tests.

**Key Words:** Reference interval, Denizli.

## GİRİŞ

Referans aralıkları tıbbi karar araçlarıdır. Hesaplanmaları, özellikle de karar sınırlarının saptanması tartışma konusu olmaktadır. Teknolojinin ilerlemesiyle analiz teknik ve yöntemlerinin çeşitliliğinin artması pratik, güvenilir hesaplama yöntemlerinin gerekliliğini de artırmaktadır.

Klinik laboratuvarlarda referans aralıkları hesaplanmasında NCCLS (parametrik olmayan) ve IFCC'nin (parametrik ve parametrik olmayan) önerdiği yöntemler en yaygın kullanılanlardır (1, 2). Ayrıca zaman ve masraf açısından daha avantajlı olduğu düşünülen laboratuvara başvuran hasta verilerinden yararlanılması da önerilmektedir (3-9). NCCLS istatistik kullanılmasına gerek bırakmayan parametrik olmayan yöntemi önermekte; IFCC hem parametrik hem de parametrik olmayan yöntemleri önermektedirler. Çalışmanın planlanmasında en önemli aşama referans bireylerin seçimidir (10-15). Seçilen yaş grubu, cinsiyet ve ortaya çıkan diğer alt gruplar için en az 120 birey gerekmektedir. Sayı yanında sağlıklı olduğu düşünülen bireylerin seçimi de önemle üzerinde durulması gerekli bir konudur. Bu nedenle bireylerin seçiminde anket formları hazırlanmalıdır.

Anket formları sağlıklı olduğu düşünülen bireylerin seçilmesine ve referans aralığı saptanacak analiti etkileyen preanalitik etkenlerin hesaba katılmasına olanak sağlamalıdır (Tablo I) (8, 16, 17).

Önerilen hesaplama yöntemlerinde, her alt grubun en az 120 bireyden oluşması gerekmektedir. Bu nedenle, referans aralık hesaplama çalışmaları oldukça emek istemektedir (18).

Her popülasyonun kendi referans aralıklarını hesaplaması gerektiği dikkate alındığında, her laboratuvar için

zor olacağı da farkedilmektedir. Bu zorluğun yenilebilmesi için belirli bölgeleri temsil eden laboratuvarlar seçilebilir. Bu çalışmada önerilen üç yöntem ile referans aralıkları hesaplamayı amaçladık. Hem bölgemizi temsil edecek referans aralıkları hesaplamayı hem de en uygun hesaplama yöntemine karar verebilmeyi hedefledik.

Bu amaçla yaygın yapılan genel kontrol paneli (alkalen fosfataz (ALP), glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit), lipit paneli (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit) ve tiroid panelinden (TSH, total T3, total T4, serbest T3, serbest T4) 14 test seçilmiş olup, her üç hesaplama yöntemi ile referans aralıklar hesaplanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Referans Grubu

Yaş grubu 18-40 arasında 131 erkek (yaş:  $30.2 \pm 6.1$ ), 128 kadın (yaş:  $28.7 \pm 6.2$ ) olmak üzere 259 referans bireyden oluşturuldu.

### Anket Formu ve Referans Birey Seçimi

Referans bireylerin seçiminde "NCCLS C28-A How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline" standardı önerilerine göre anket formu hazırlandı (Şekil 1). Analitlerin düzeylerini etkileyebilecek olan faktörler dışlama kriterleri olarak uygulandı (Tablo I) (8, 16, 17). Buna göre, alkalen fosfataz, glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, TSH, total T3, total T4, serbest T3, serbest T4 düzeylerini etkilediği saptanan ilaçları (steroid, antidepresan, antihiperlipidemik ilaç, antiasit) kullanan bireyler (3 erkek,

**Tablo 1** Analitleri etkileyen başlıca faktörler (dışlama kriterleri).

ALP	İntrahepatik ve ekstrahepatik tıkanıklıklar, ilaçlar (klorpromazin), hepatit, paget hastalığı, osteomalazi, osteoporoz, riketsia hastalığı, akromegali, fankoni sendromu, renal osteodistrofi, hiperparatiroidizm, kemik tümörleri, kemik kırıkları, fizyolojik kemik büyümesi, gebelik, preeklampsi, tirotoksikoz
Glukoz;	İlaçlar (insülin, oral hipoglisemik ajanlar, dilantin, pentamidin, glukokortikoidler, tiazidler, beta adrenerejikler), toksinler (alkol, hipoglisinler), ilerlemiş hepatik disfonksiyon, hormon eksikliği (glukokortikoid, büyüme hormonu), insülinoma, insülin antikorları, pankreas dışı kaynaklı neoplazmlar, sepsis, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, cushing hastalığı, glukagonoma, akromegali, enfeksiyon, genetik sendromlar (Down sendromu, Klinefelter sendromu, porfiriler)
BUN	Kronik böbrek yetmezliği, açlık (uzun süreli), yaralanma, immobilizasyon, enfeksiyon
Kreatinin	Böbrek yetmezliği, gebelik, diyet, akut enfeksiyon, yaralanma, stress, ağır egzersiz
Ürik Asit	Artmış pürin sentezi, metabolik hastalıklar (gut hastalığı, Lesch-Nyhan sendromu), diyetle artmış pürin alımı, malignansiler, psöriazis, sitotoksik ilaçlar, alkol, kronik böbrek yetmezliği, kurşun zehirlenmesi, ilaçlar (Salisilatlar, tiazidler), organik asitler (laktat, asetoasetat)
Lipid Profili Testleri (Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, Trigliserit)	İlaçlar (steroid, tiazid, antikonvülzan ilaçlar, beta blokör, oral kontraseptifler), alkol, obezite, porfiriler, diabetes mellitus, hipopituitarizm, hipotiroidizm, gebelik, depo hastalıkları (Gaucher, Niemann Pick), kronik böbrek yetmezliği, hemolitik üremik sendrom, nefrotik sendrom, konjenital bilier atrezi, yanıklar, hepatit, akut travma (ameliyat), miyokard enfarktüsü, enfeksiyonlar, anoreksia nervosa, açlık, sistemik lupus eritematozus
Tiroid Paneli Testleri (TSH, Total T3, Total T4, Serbest T3, Serbest T4)	Hashimoto tiroiditi, subakut tiroidit, endemik iyot eksikliği, ilaçlar (lityum, iyot, antitiroidler, dopamin, L-dopa, glukokortikoidler, somatostatin, amiodaron, propranol, propiltiourasil, fenitoin, salisilat, karbamazepin, furosemid, heparin, fenobarbital, rifampisin, alüminyum hidroksit, ferröz sülfat, kolestimamin, kolestipol, sukralfat, kayeksalat, östrojen preparatları, klofibrat, opiatlar, ferpenazin, 5-florourasil, androjen preparatları), radyoaktif iyot alımı, cerrahi tiroid bezi rezeksiyonu, radyasyona maruz kalma, pitüiter hastalıklar, hipotalamik hastalıklar, graves hastalığı, plummer hastalığı, soliter toksik adenom, TSH sentezleyici pitüiter adenom, hCG sentezleyen trofoblastik tümör, hiperemesis gravidarum, subakut tiroidit, sessiz lenfositik tiroidit, tirotoksikozis faktisis, struma ovarii, metastatik tiroid tümörü

**REFERANS ARALIK SAPTAMA ANKET FORMU**

TÜM BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR VE SİZİN KAN ÖRNEĞİNİZDEN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILACAKTIR.

ÖRNEK NO:                      ÖRNEK ALINDIĞI SAAT:                      (LABORATUVAR TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR)

İSİM (ADI.SOYADI):                      MEDENİ HALİ:                      MESLEK:                      TELEFON:

YAŞ: (YIL)                      CİNSİYET:                      İRK:                      BOY:                      (m)                      (cm)                      AĞIRLIK:                      (kg)

KENDİNİZİ SAĞLIKLI HİSSEDİYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

DÜZENLİ OLARAK EGZERSİZ YAPIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EVET İSE NE KADAR SIKLIKTA? (SAAT/HAFTA)

AKTİVİTENİN DERECESESİ?                      (HAFİF)                      1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (AĞIR)

SON ZAMANLARDA HİÇ RAHATSIZLANDINIZ MI?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE ZAMAN?                      VE NEDEN?

REÇETE EDİLMİŞ İLAÇ ALIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      SÜRESİ:

EN SON İLAÇ NE ZAMAN ALDINIZ?                      ADI:

VİTAMİN İLACI ALIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?

İŞİNİZDE TEHLİKELİ KİMYASAL MADDELERE MARUZ KALIYOR MUSUNUZ? (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      SÜRESİ:

SİGARA KULLANIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE ŞEKİLDE?                      NE KADAR?                      SÜRESİ:

ÖZEL DİYET UYGULUYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE LÜTFEN TANIMLAYINIZ                      SÜRESİ:

HANGİ TİP TUZ KULLANIYORSUNUZ (İYOTLU-İYOTSUZ)

ALKOL KULLANMA ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE ŞEKİLDE?                      HANGİ SIKLIKTA?                      SÜRESİ:

EN SON ALKOL NE ZAMAN ALDINIZ?

BİR DOKTOR KONTROLÜ ALTINDA MİSİNİZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NEDEN?

RAHATLATICI İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EVET İSE NE?                      HANGİ SIKLIKTA?                      SÜRESİ:

SON ZAMANLARDA HASTANEYE YATTINIZ MI?                      (E)                      (H)

NE ZAMAN?                      NEDEN?

AİLENİZDE GEÇİRİLMİŞ BİR HASTALIK VAR MI?                      (E)                      (H)

EĞER VAR İSE TANIMLAYIN:

SON GÜNLERDE ASPİRİN YADA AĞRI KESİCİ ALDINIZ MI?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      NE ZAMAN?

SON GÜNLERDE SOĞUK ALGINLIĞI VE ALLERJİ TEDAVİSİ GÖRDÜNÜZ MÜ? (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      NE ZAMAN?

SON GÜNLERDE HİÇ ANTİASİT VEYA MİDE İLACI ALDINIZ MI?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      NE ZAMAN?

DİYET HAPI KULLANIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)                      SÜRESİ:

**KADINLAR İÇİN:**

ADET GÖRÜYOR MUSUNUZ? (E) (H)                      EĞER EVET İSE, EN SON ADET TARİHİNİZ NEDİR?

EĞER HAYIR İSE, HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER VARSA, BEBEĞİNİZİ EMDİRİYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

HAMİLE MİSİNİZ? (E) (H)                      EĞER EVET İSE, TAHMİNİ DOĞUM TARİHİNİZ NEDİR?

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIYOR MUSUNUZ? (E) (H)                      EĞER EVET İSE HANGİSİ?

**Şekil 1** Referans aralık saptama anket formu

5 kadın) (3, 11); Hb < 10 gr/dl olan iki kadın; lökosit > 11000/mm<sup>3</sup> olan bir erkek ve lökosit < 4000/mm<sup>3</sup> olan bir kadın ile obez (vücut kütle indeksi>30) 5 erkek, 6 kadın referans grubuna sokulmadı.

### Laboratuvara Başvuran Bireyler

Mayıs-Ağustos 2000 arasında (4 ay) laboratuvara başvurarak analizleri yapılmış 18-40 yaş grubunun sonuçları toplandı. Toplam 4110 birey olmak üzere 2968'i genel kontrol paneli; 1256'sı lipit paneli; 1113'ü tiroid paneli testlerini oluşturdu.

### Analitik Sistem

ALP (Bowers ve McComb yöntemi), glukoz (Glukoz oksidaz), BUN (üreaz), kreatinin (Jaffe), ürik asit (ürükaz), total kolesterol (enzimatik-CHOD PAP), HDL kolesterol (direkt yöntem), LDL kolesterol (Friedewald formülü ile hesaplanarak), trigliserit (enzimatik) analizleri için ILAB 900 (Instrumentation Laboratory-USA) kimya analizörü; TSH (kemiluminesans), total T3 (kemiluminesans), total T4 (kemiluminesans), serbest T3 (kemiluminesans), serbest T4 (kemiluminesans) ana-

lizleri için İmmulite One (Bio DPC-USA) immün ölçüm analizörü kullanıldı.

### Kalibratörler

Glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, trigliserit için "ReferrIL G Calibrator"; HDL-kolesterol için "ReferrIL HDL Cholesterol Calibrator"; ALP için "reaktif körü"; TSH için "TSH Adjustors"; total T3 için "Total T3 Adjustors"; total T4 için "Total T4 Adjustors"; serbest T3 için "FT3 Adjustors"; serbest T4 için "FT4 Adjustors" kullanıldı.

### İnternal Kalite Kontrol

Biyokimyasal parametreler için iki düzeyli (Sera Chem Control Level 1, Sera Chem Control Level 2; Instrumentation Laboratory-USA), immün ölçüm parametreleri için üç düzeyli (CON 6 -düzey 4, düzey 5, düzey 6-; Bio DPC-USA) kontrol serumları ile analitik kalite kontrol çalışıldı.

### Örneklerin Toplanması

Seçilmiş referans bireylerinden, kan örnekleri sabah saat 08.30-11.00 arası, 8-12 saatlik açlıktan sonra toplandı. Kan örnekleri oturur pozisyonda 9 ml'lik vakumlu jelli tüplere (Dio-tube; Diomed-Türkiye) alındı. Örnekler 1500 g'de 15 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve hemen analiz edildi.

### Referans Aralık Hesaplama Yöntemleri

**(A) Parametrik olmayan Yöntem** (NCCLS C28-A (Klinik Laboratuvarlarda Referans Aralık Saptanması) standardına (1) göre): 1) Veriler cinsiyetlere göre alt gruplara ayrıldı, 2) Her analitin verilerinin dağılımı görsel incelendi, 3) Cinsiyetten başka alt gruplara ayrılıp ayrılmayacağı değerlendirildi, 4) Aşırı uç değerler incelendi (D/R kuralına göre), 5) Cinsiyetler arası farkın olup olmadığı araştırıldı (Standart normal sapma testi), 6) Parametrik olmayan yöntemle göre referans aralık sınırları hesaplandı.

**(B) Parametrik yöntem** (IFCC'nin önerilerine göre (2)): 1) Veriler cinsiyetlere göre alt gruplara ayrıldı, 2) Her analitin verilerinin dağılımı görsel incelendi, 3) Cinsiyetten başka alt gruplara ayrılıp ayrılmayacağı değerlendirildi, 4) Aşırı uç değerler incelendi (aritmetik ortalamanın  $\pm 3$  standart sapma dışındaki veriler uç değerler olarak kabul edildi), 5) Cinsiyetler arası farkın olup olmadığı araştırıldı, 6) Verilerin normal dağılıma uyumu test edildi (Parametrik olmayan Kolmogorov-Smirnov testi), 7) Normal dağılıma uyan verilerden parametrik yöntem ile referans aralıklar hesaplandı, 8) Normal dağılıma uymayanlara logaritmik transformasyon uygulandı, 9) Normal dağılıma uyum testi yapıldı (Parametrik olmayan Kolmogorov-Smirnov testi), 10) Transformasyondan sonra, normal dağılıma uyan verilerden parametrik yöntem ile referans aralıklar hesaplandı, 11) Geri transformasyon yapıldı, 12) Transformasyondan

sonra da, normal dağılıma uymayan verilerin orijinal değerlerinden, parametrik olmayan (NCCLS) yöntem kullanılarak referans aralıklar saptandı.

### (C) Laboratuvara başvuran birey verilerine aşağıdaki basamaklar uygulanarak referans aralıklar saptandı

**(LAB):** 1) Veriler cinsiyetlere göre alt gruplara ayrıldı, 2) Referans değer verilerinin histogramları çizildi, veri dağılımı görsel olarak incelendi, 3) Tanımlayıcı istatistik ölçütleri hesaplandı (aritmetik ortalama, medyan, mod, standart sapma, minimum değer, maximum değer, 2,5 ve 97,5 yüzdelerlik değerleri), 4) Aşırı uç değerler tanımlayıcı istatistik yardımıyla (SPSS programı "explore" basamağı) saptandı, hiç aşırı uç değer kalmıyınca kadar tekrarlandı, 5) 5.1) Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım gösteren analitlerin referans aralıkları parametrik yöntemle saptandı, 5.2) Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım göstermeyenler için 6. madde devam edildi, 6) Logaritmik (ln) transformasyon uygulandı, 6.1) ln transformasyon değerlerine Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı, 6.1.1) Normal dağılıma uygunluk gösterenlerin referans aralıkları parametrik yöntem ile hesaplandı, 6.1.2) Normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerin referans aralıkları parametrik olmayan yöntem ile hesaplandı, 7) Seçilmiş referans bireyleri verilerinden hesaplanan referans aralıklarına göre farklılık gösteren verilerin kümülatif frekanslarına göre grafikleri çizildi. Kümülatif grafiklerde verilerin dağılımına uyan çizginin eğriyi kestiği noktalara göre grubun heterojenliği değerlendirildi (Şekil 2) .

### İstatistik

İstatistik işlemlerde SPSS 9.0 (Statistical Packages for Social Sciences) bilgisayar programından yararlanıldı (19). Referans aralıkları etkileme olasılığı olan etkenlerin (alkol, sigara, vb) verileri etkileme dereceleri "Mann-Whitney U testi" ile incelendi (20). Dal-yaprak grafikleri ve saplı kutu grafiklerinin değerlendirilmesinde "Analyse / Descriptive Statistics / Explore" basamakları uygulandı. Normal dağılıma uygunluk "Kolmogorov-Smirnov uyum iyiliği testi" ile değerlendirildi.

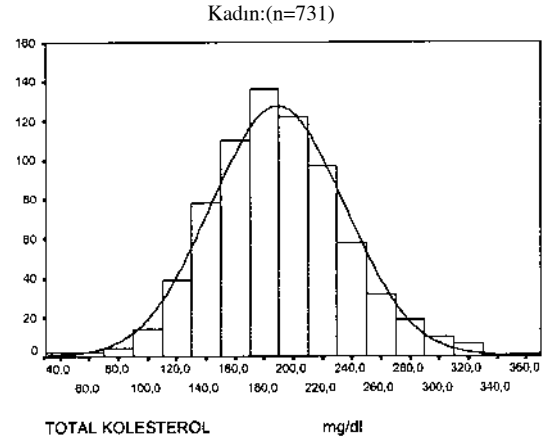
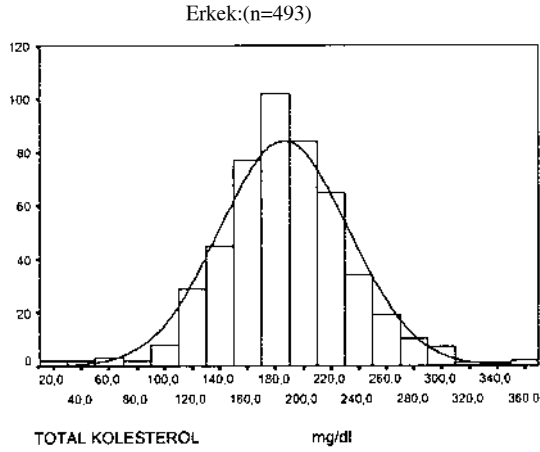
### BULGULAR

Tüm parametrelerin kalite kontrol çözümlerinin gün içi ve günler arası değişkenlikleri Tablo II'de gözlenmektedir.

Şekil 1'de gözlenen anket formundaki değişkenlerden sigara (sırasıyla erkek, kadın: 53, 31 evet; 78, 97 hayır), kullanılan tuz tipi (iyotsuz 34 erkek, 26 kadın ve iyotlu 97 erkek, 102 kadın), ailedeki hastalık hikayesi (diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, böbrek hastalığı) (sırasıyla erkek, kadın: 49, 44 evet; 82, 84 hayır) bakımından değerlendirmeye alındı. Etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Referans bireylerin ilk histogramları Şekil 3a'da gözlenmektedir. Parametrik olmayan yöntemle göre sadece

### Basamak 1-2. Cinsiyet, Histogram



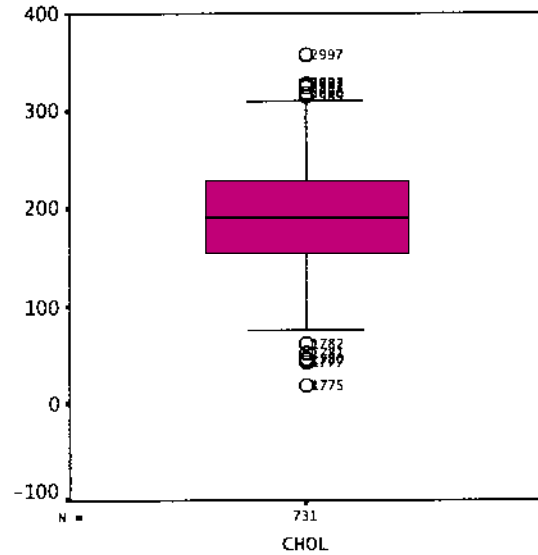
**Basamak 3. Tanımlayıcı İstatistik: Total Kolesterol (kadın)** (aritmetik ortalama, medyan, mod, standart sapma, minimum değer, maximum değer, 2,5 ve 97,5 yüzdelerik değerleri)

n:	731
Ortalama:	189
Medyan:	186
Mod:	201
SD:	46
Min-Max:	19 – 358
%2.5 Per.:	105
%97.5 Per.:	289

**Basamak 4. Aşırı uç değerlerin tanımlayıcı istatistik yardımıyla (SPSS programı “explore” basamağı, Dal-yaprak ve Kutu Grafikleri) saptanması.**

CHOL Stem-and-Leaf Plot

Frequency	Stem & Leaf
5,00	Extremes (<=62)
2,00	7 . &
2,00	8 . &
3,00	9 . &
11,00	10 . 455&&
7,00	11 . 23&
32,00	12 . 001233377899&
27,00	13 . 012455678899
51,00	14 . 00011222233344555667788899
52,00	15 . 011223334456666777888899
58,00	16 . 000122223344556667777888999
59,00	17 . 0001222333334444556667778899
77,00	18 . 0001111122233333344444555566667788999
57,00	19 . 00111111222233334444555667778&
65,00	20 . 000111111122223333445667788999
40,00	21 . 000112234456778999
57,00	22 . 000001122335666667778889&
30,00	23 . 001133366899&
28,00	24 . 00134455678&
18,00	25 . 0367889&
14,00	26 . 01227&
10,00	27 . 0688&
9,00	28 . 13&&
7,00	29 . 6&&
3,00	30 . &
1,00	31 . &
6,00	Extremes (>=315)



**Basamak 5. Normal Dağılıma Uygunluk**

Kolmogorov-Smirnov testi: p (kadın): 0.295 → Normal dağılım (Logaritmik transformasyona gerek yoktur) Referans aralık parametrik yöntem kullanılarak hesaplanır.

**Şekil 2** Total kolesterol için, laboratuvara başvuran birey verilerinden SPSS-Explore prosedürüne göre referans aralıkların saptanması basamakları. Explore prosedürü veri tarama, aşırı uç saptama, tanımlama, varsayım kontrolü, alt gruplar arasındaki farklılıkların saptanması amacıyla kullanılır. SPSS programında <Analyse> <Descriptive Statistics> <Explore> seçenekleriyle ulaşılan bu prosedür seçime göre sonuç vermektedir.

**Tablo 2** Testlerin analitik performansı (gün içi ve günler arası değişkenlikleri)

	Firma		Laboratuvarda Elde Edilen							
	Düzye	Alt-Üst Değer	Gün içi deęişkenlik				Günler arası değişkenlik			
			n	x	SD	CV (%)	n	x	SD	CV (%)
Alkalen fosfataz (U/L)	1	62-93	5	86.8	6.8	7.8	24	79.8	7.2	9.1
	2	284-384	5	381.8	27.3	7.1	30	355	25.9	7.3
Glukoz (mg/dl)	1	73-89	5	81.6	5.2	6.3	38	75.6	6.2	8.2
	2	232-308	5	274.2	8.3	3.0	39	259.7	13.1	5
BUN (mg/dl)	1	14-20	5	16.1	0.6	3.8	30	14.8	1.2	7.8
	2	41-51	5	45	2.4	5.2	37	48.6	2.4	5
Kreatinin (mg/dl)	1	1.07-1.67	5	1.5	0.1	9.2	23	1.4	0.1	6.3
	2	5.59-7.27	5	6.2	0.1	2.1	30	5.9	0.2	3.3
Ürik asit (mg/dl)	1	4.7-5.7	5	5.4	0.1	1.9	20	5.2	0.5	8.9
	2	8.2-10.0	5	8.7	0.2	2.6	25	8.6	0.5	5.7
Total Kolesterol (mg/dl)	1	246-300	5	281.8	5.1	1.8	23	269	15.2	5.7
	2	110-140	5	129.2	4.2	3.3	24	119	8.6	7.2
HDL-kolesterol (mg/dl)	1	38-88	5	70.4	2.4	3.4	30	61.5	3.4	5.5
	2	15-45	5	35.0	2.2	6.4	29	35.7	2.8	7.8
Trigliserid (mg/dl)	1	175-237	5	230.6	4.4	1.9	19	202	5.1	2.5
	2	73-110	5	102.1	3.4	3.4	20	86.3	6.1	7.1
TSH (uIU/ml)	1	0.30-0.42	5	0.3	0.01	3.5	9	0.38	0.04	11.4
	2	3.1-4.1	5	3.8	0.08	2.2	9	3.56	0.12	3.3
	3	16.5-20.9	5	19.8	0.35	1.7	9	18.4	1.11	6
Total T3 (ng/dl)	1	56-114	5	61.8	2.5	4.1	4	83.6	11.6	13.9
	2	150-222	5	200.8	15.4	7.7	4	180.5	20.1	11.1
	3	332-452	5	406.4	27.4	6.7	4	373.3	27.5	7.4
Total T4 (ug/dl)	1	2.2-3.0	5	2.5	0.2	8.2	4	2.4	0.3	11.8
	2	7.3-9.5	5	9.3	0.5	5.8	4	8.1	0.9	11.5
	3	11.1-14.5	5	13.3	0.4	3.2	4	12.1	2.0	16.2
Serbest T3 (pg/ml)	1	2.5-4.3	5	2.8	0.3	11.7	6	3.4	0.5	15.3
	2	4.3-6.7	5	6.3	0.5	7.2	6	6.3	0.6	9.1
	3	9.3-12.9	5	11.1	0.6	5.2	6	12.0	1.1	9.3
Serbest T4 (ng/dl)	1	0.38-0.86	5	0.7	0.04	5.9	6	0.6	0.08	13.9
	2	1.0-1.6	5	1.5	0.07	4.7	6	1.3	0.05	3.8
	3	2.0-3.0	5	2.5	0.09	3.6	6	2.3	0.22	9.7

kreatinin (erkek) ve serbest T4 (erkek ve kadınlarda) aşırı uç değerler saptanmıştır (Şekil 3b).

Parametrik yöntemle göre erkek referans aralık verilerinden ALP (n=2; 140 U/L, 146 U/L), glukoz (n=1; 132 mg/dl), log(BUN) (n=1; 0.70), ürik asit (n=1; 1.6 mg/dl), HDL-kolesterol (n=1; 81 mg/dl), log(TSH) (n=1; -1.00), total T3 (n=2; 240 ng/dl, 296 ng/dl) ve total T4'te (n=1; 14.3 µg/dl) uç değerler belirlenirken; kadın referans aralık verilerinden ise ALP (n=3; 120 U/L, 122 U/L, 145 U/L), glukoz (n=1; 137 mg/dl), BUN (n=1; 21 mg/dl), ürik asit (n=1; 7.2 mg/dl), total kolesterol (n=2; 254 mg/dl, 278 mg/dl), LDL-kolesterol (n=2; 9 mg/dl, 190 mg/dl), trigliserit (n=1; 230 mg/dl), log(TSH) (n=1; -1.00), total T4 (n=1; 17.2 µg/dl) ve serbest T3'te (n=1; 4.9 pg/ml) aşırı uç değerler saptandı ve atıldı.

Laboratuvara başvuran bireylerin ilk histogramları Şekil 4'de gözlenmektedir.

Cinsiyetler arası farklılık saptanmayan analitlerin referans aralıkları tüm bireylerin sonuçlarından hesaplandı (Tablo III).

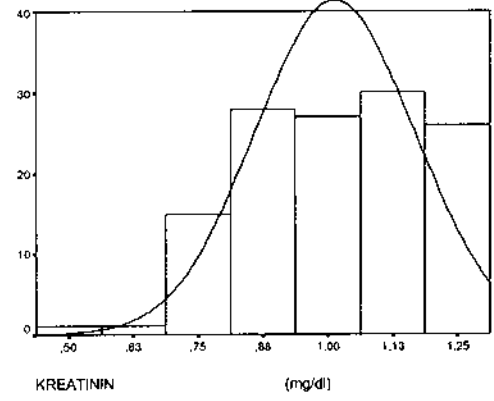
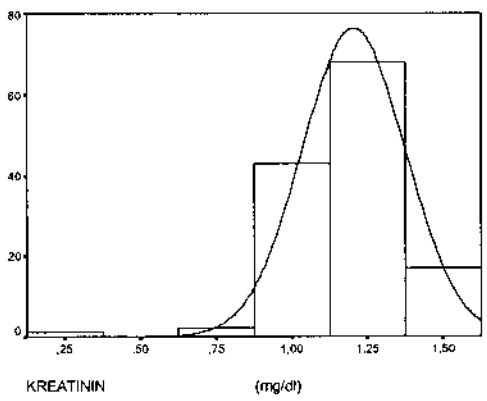
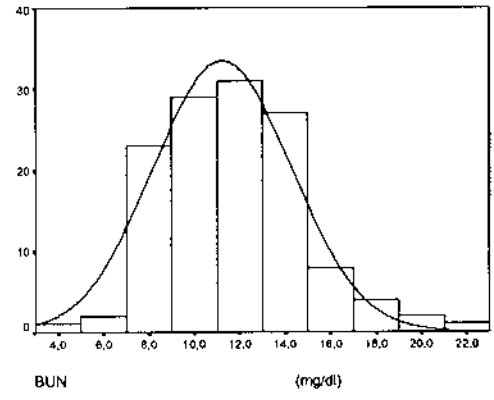
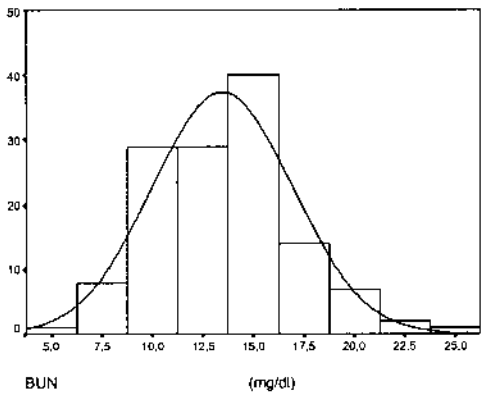
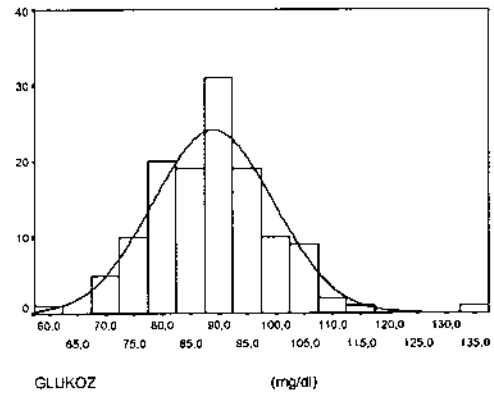
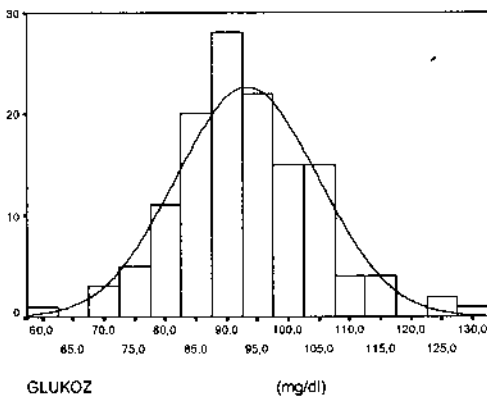
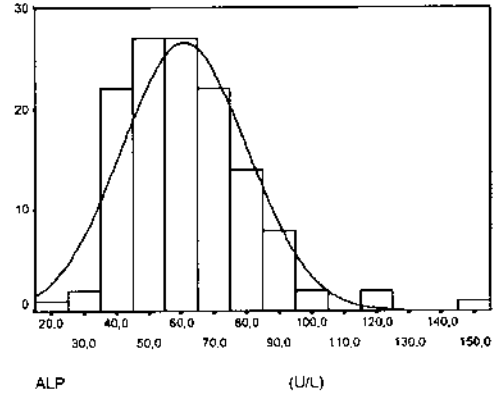
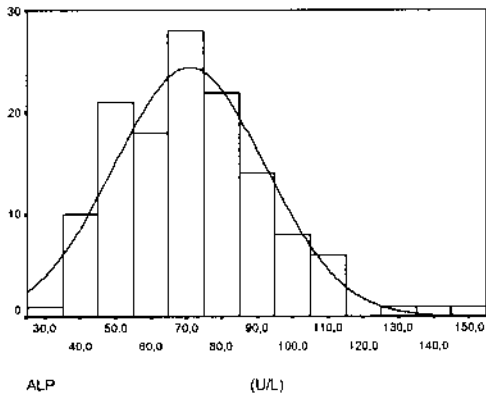
## TARTIŞMA

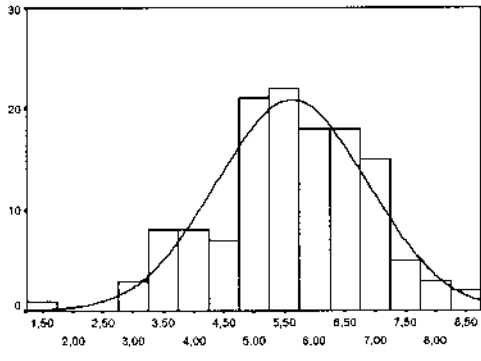
Tıpta, laboratuvar analiz sonuçlarına göre hastalığın olup olmadığı, iyileşmenin derecesi veya terapötik yarar konusundaki kararlar tek bir değere göre alınır. Hekimin kararını etkilemesi yanında bu değerler, bireyin veya hastanın yaşamında olumsuzluklara neden olabilmektedir. Bu nedenle laboratuvar test sonuçlarının özellikle kritik karar düzeyleri konusunda tereddütlere neden olmaması gerekmektedir. En çok tartışılan konular arasında olan bu karar değerleri arasında sağlıklı olduğu düşünülen popülasyondaki ölçüm sonuçlarından elde edilen referans aralık sınırları da bulunmaktadır.

Sağlıklı olduğu düşünülen hasta popülasyon verileri incelendiği zaman (ilk grafikler) verilerin çoğunluğunun toplandığı alanlar istatistiksel dağılıma göre kolayca karar verilebilir gibi düşünülmekte, fakat yaşamı etkileyen kararlar alınacağı zaman ne kadar dikkatli olunması gerektiği gerçeği de göz ardı edilememektedir. Bu karardaki zorluklar yıllardır sürmekte, çeşitli önerilerde bulunmaktadır. Standartlar ve öneriler şeklinde yayımlanmasına (NCCLS, IFCC) rağmen halen yanıtlanması

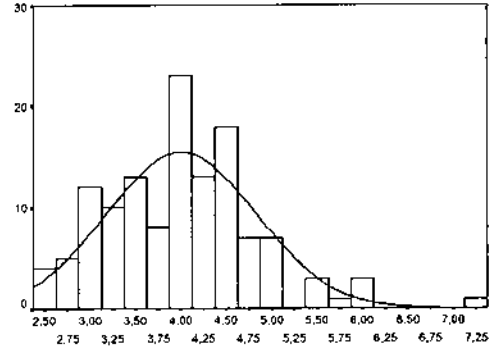
ERKEK (n = 131)

KADIN (n = 129)

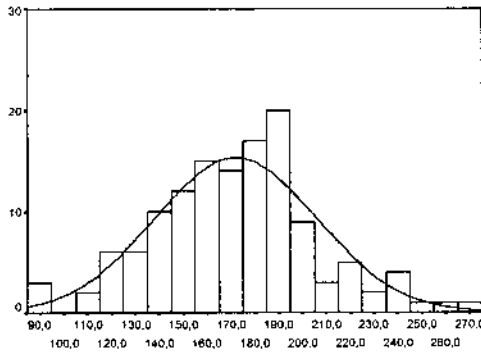




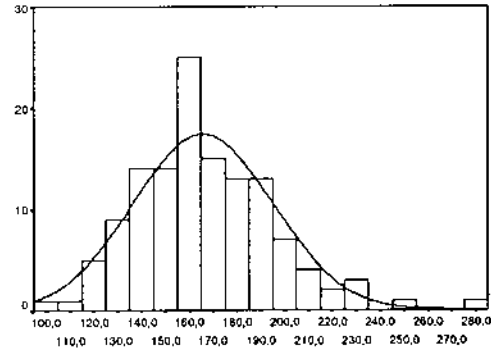
URİK ASIT (mg/dl)



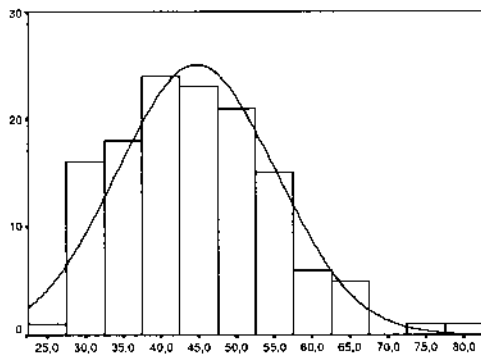
URİK ASIT (mg/dl)



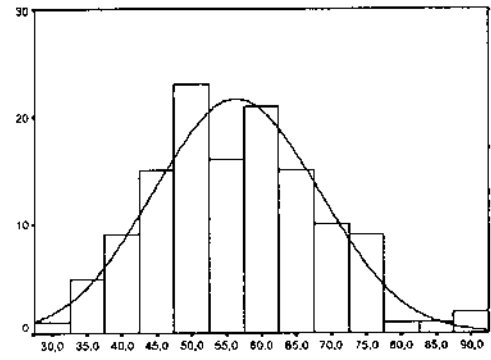
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)



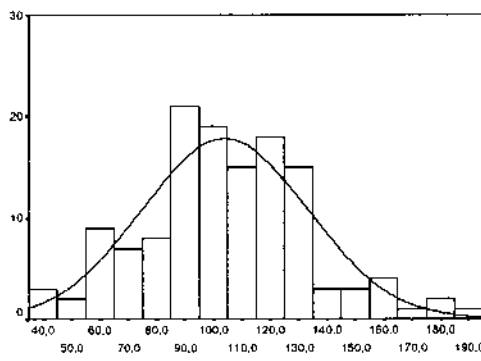
TOTAL KOLESTEROL (mg/dl)



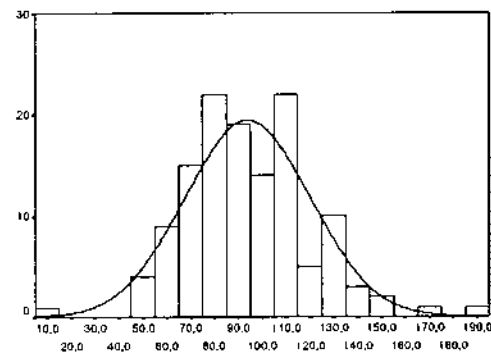
HDL-KOLESTEROL (mg/dl)



HDL-KOLESTEROL (mg/dl)

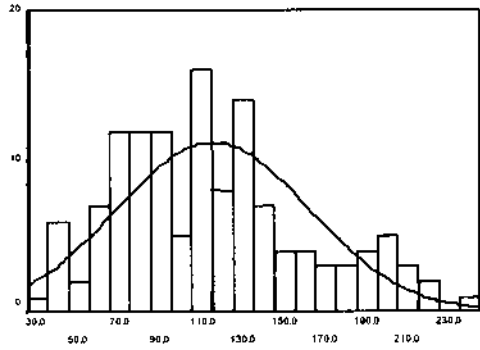


LDL-KOLESTEROL (mg/dl)

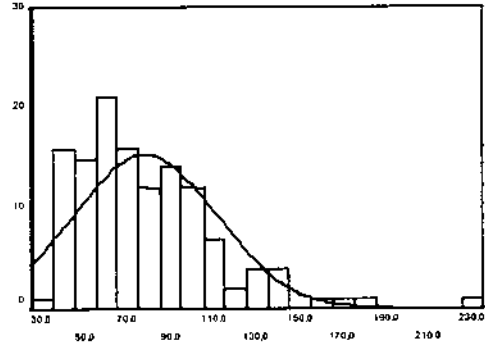


LDL-KOLESTEROL (mg/dl)

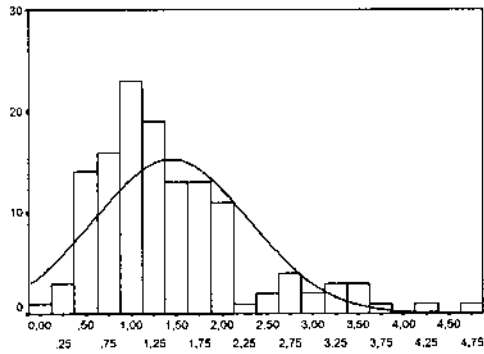




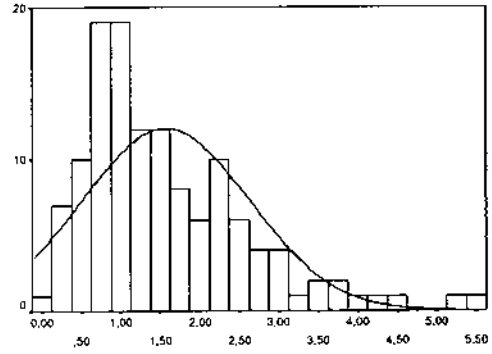
TRIGLISERIT



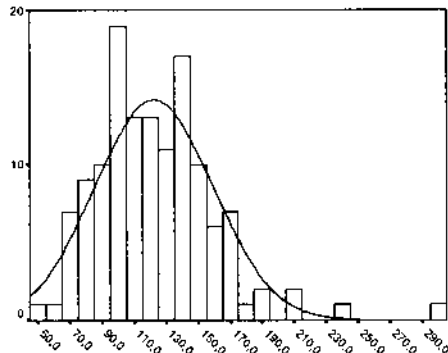
TRIGLISERIT



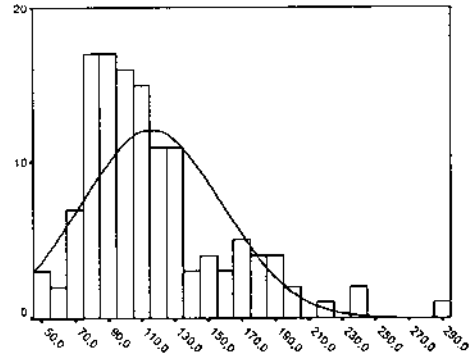
TSH (uIU/ml)



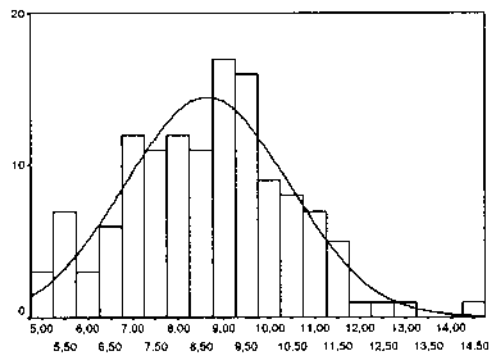
TSH (uIU/ml)



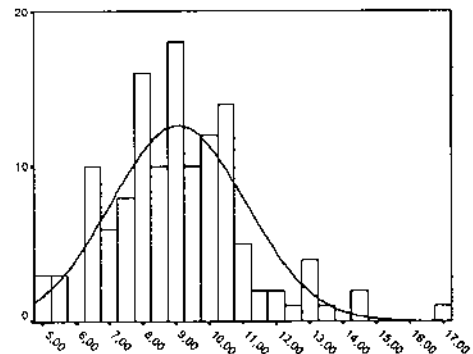
TOTAL T3 (ng/dl)



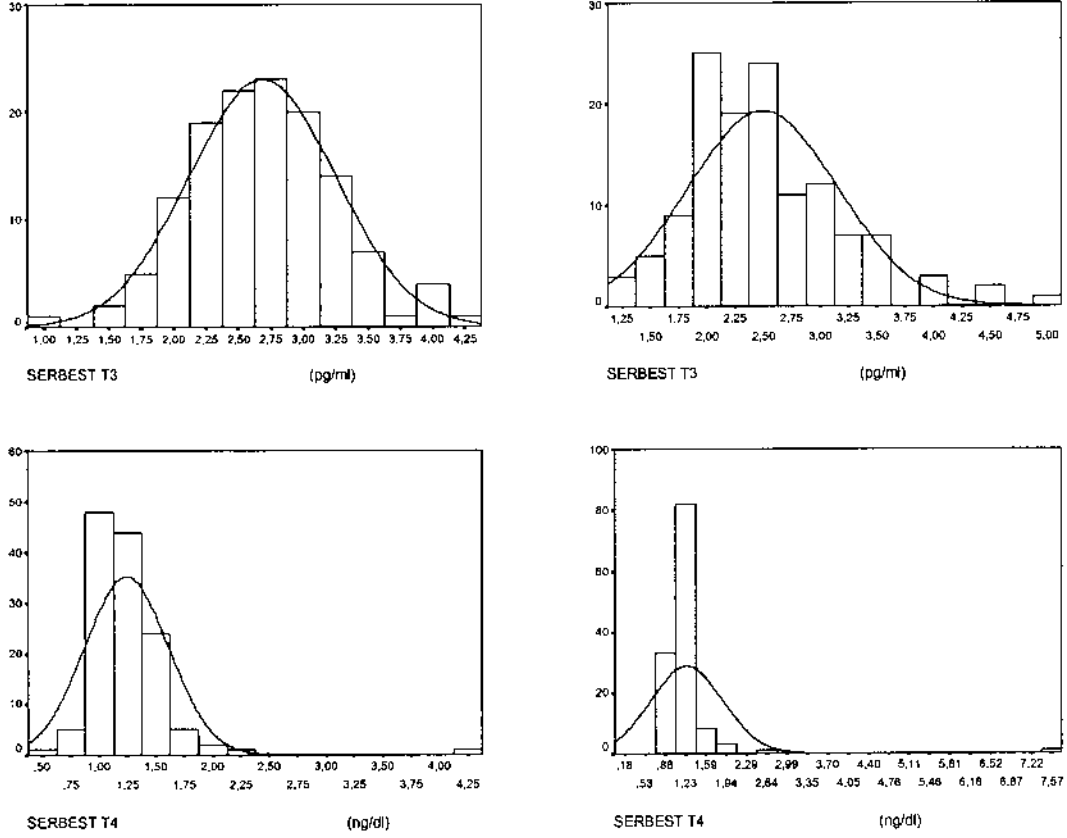
TOTAL T3 (ng/dl)



TOTAL T4 (ug/dl)



TOTAL T4 (ug/dl)



Şekil 3a Erkek ve kadın referans bireylerin ilk histogramları

gerekli noktalar vardır. Özellikle test sayısının ve çeşitliliğinin hızla artması, harcamaların yüklü olması, hayati kararların alınmasındaki etkileri bu konunun önemini hep güncel tutmaktadır.

En önemle vurgulanması gereken konu, klinik laboratuvar yöneticileri ve çalışanlarının laboratuvarlarını ve buldukları sağlık kurum veya kuruluşunun hasta popülasyonunu iyi tanımalarıdır. Referans aralık hesaplama çalışmaları bu konuya da yardımcı olmaktadır. Bu çalışmada hem önerilen standart referans aralık hesaplama yöntemleri hem de laboratuvara başvuran hasta verilerinden hesaplanarak sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmış, örnek bir yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır.

Hasta verilerine göre referans aralık hesaplama çalışmaları Bhattacharya prosedürü, sağlıklı popülasyonun dağılımının Gram-Charlier serisi özelliği taşıdığını temel alan hesaplamalar, sağlıkla ilişkili popülasyonun dağılımının her iki uçta ayrı ayrı incelendiği hesaplamaları kapsamaktadır (3, 4). Bu hesaplamalara alternatif bir yöntem olarak, SPSS programından yararlandık. Böylece her laboratuvarında daha kolay kullanılacak bir yöntem olacağını düşündük. Elde ettiğimiz sonuçlar kullanım açısından yararlı olduğunu gösterdi. Ancak, laboratuvara başvuran bireylerin verilerinden güven aralıklarının belirlenmesinde parametrik olmayan yöntem kreatinin ve BUN'da uygulanamadı, çünkü veriler sol tarafta yığılma gösterdi (Şekil 4). Bu nedenle, %90

güven aralığının alt (kreatinin) ve üst (kreatinin ve BUN) sınırları aynı düzey olarak bulundu (Tablo III) ve güven aralıkları belirtilmedi. Bu konuda literatürde herhangi bir açıklamaya rastlanmadığı için ileri çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Veri toplama açısından değerlendirildiği zaman sağlıklı birey bulunması zorluk yaratmaktadır. Özellikle yaş gruplarına göre hesaplamak istendiği zaman zorluk daha artabilecektir. Bu nedenle, yaş grubu 18-40 yaş olarak sınırlandırılmıştır.

Laboratuvara başvuran bireylerin verilerinin toplanmasındaki zorluklar "Laboratuvar Bilgi Sistemi"nin geliştirilmesi gerekliliğini de ortaya çıkarmıştır.

Sonuçlarımızda parametrik olmayan ve parametrik yöntemlere göre hesaplanan referans aralıkları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo III). Yalnız parametrik olmayan yöntem istatistik hesaplamaları gerektirmediğinden kullanımının daha kolay olabileceği düşünüldü.

Tablo III'de gözlendiği gibi kreatinin, TSH ve serbest T4 referans aralıklarının hesaplanmasında parametrik yöntem uygulanamamaktadır. Bu durum analitlerin doğasından kaynaklanmaktadır (belirli düzeylerin toplumda daha sık rastlanması). Şekil 3a ve Şekil 3b' de gözlendiği gibi diklikleri en fazla olan dağılımlardır.

ALP haricinde hem parametrik olmayan hem de parametrik yöntem ile hesaplanan sonuçlar arasında istatistiksel

**Tablo 3** Referans bireyler ile laboratuvara başvuran bireylerden saptanan referans aralık değerleri

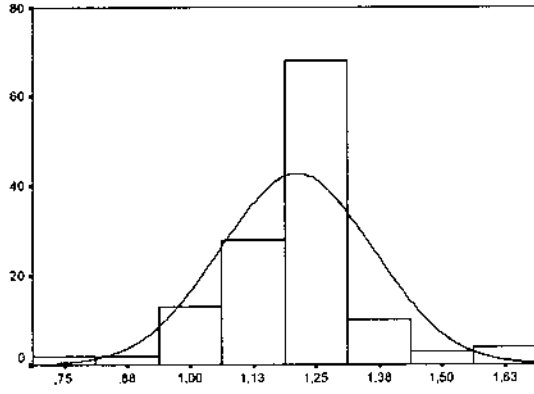
ANALİT	Cinsiyet	n			Referans Aralık			%90 Güven Aralığı 1. Alt sınırın %90 Güven Aralığı 2. Üst sınırın %90 Güven Aralığı			YÖNTEM-ALET	FİRMA
		Nonpara*	Para.**	LAB	Nonpara	Para.	LAB	Nonpara*	Para.**	LAB		
ALP (U/L)	K	128	125	790	31-120	32-94	33-110	19-38 93-145	28-36 90-98	31-35 108-112	AACC ve provisional IFCC metodu, ILAB 900	42-141
	E	131	129	487	36-129	36-111	32-124	29-39 105-146	21-41 106-115	29-35 121-127		53-128
Glukoz (mg/dl)	K+E	259	257	2362	70-126	70-117	74-120	59-76 106-137	68-75 105-119	73-75 119-121	Glukoz oksidaz, ILAB 900	70-105
BUN (mg/dl)	K	128	127	1423	6-19	6-18	6-24	4-7 17-21	5-7 17-19	**** 24-25	Üreaz yöntemi, ILAB 900	7-18
	E	131	130	974	8-23	8-21	6-24	5-8 21-25	7-9 20-22	5-7 23-24		
Kreatinin (mg/dl)	K	128	***	1303	0.7-1.3	***	0.7-1.4	0.5-0.8 1.2-1.3	***	****	Jaffe metodu, ILAB 900	0.6-1.1
	E	130	***	930	0.9-1.6	***	0.7-1.6	0.8-1.0 1.5-1.6	***	0.7-0.7 1.6-1.6		0.7-1.3
Ürik Asit (mg/dl)	K	128	127	473	2.5-6.0	2.5-5.9	2.3-6.8	2.4-2.8 5.4-7.2	2.3-2.7 5.7-6.1	2.2-2.4 6.7-6.9	Ürikaz yöntemi, ILAB 900	2.6-6.0
	E	131	130	332	3.1-8.2	3.2-8.2	3.0-8.3	1.6-3.4 7.6-8.6	3.0-3.6 7.9-8.5	2.7-3.3 8.0-8.6		3.5-7.2
Total kolesterol (mg/dl)	K+E	259	257	1158	111-243	111-241	110-278	94-120 228-257	106-116 236-246	107-113 275-281	Enzimatik kolesterol ölçüm yöntemi, ILAB 900	140-220
HDL-kolesterol (mg/dl)	K	128	128	584	35-83	35-83	29-74	29-38 76-89	32-38 80-85	28-30 73-75	Direkt HDL ölçüm yöntemi, ILAB 900	30-85
	E	131	130	336	28-67	28-67	24-65	27-30 64-81	26-31 64-69	22-26 63-67		30-70
LDL-kolesterol (mg/dl)	K+E	259	257	924	41-176	44-173	50-182	37-59 136-190	44-55 139-180	47-53 179-185	Hesaplanarak, ILAB 900	
Trigliserit (mg/dl)	K	128	127	684	36-173	36-157	42-259	33-37 136-230	28-44 149-164	36-48 253-265	Enzimatik trigliserit ölçüm yöntemi, ILAB 900	35-135
	E	131	131	446	40-216	40-214	37-289	34-44 204-240	29-51 203-226	29-45 281-297		40-160
TSH (uIU/ml)	K+E	259	***	859	0.30-4.17	***	0.09-2.95	0.20-0.37 3.60-4.75	***	0.05-0.12 2.90-3.07	Kemilüminesans immün ölçüm yöntemi, Immulite One	0.4-4.0
Total T3 (ng/dl)	K+E	259	257	265	51.7-239	53.4-235.6	65-212	50-71.8 175-290	49.1-76.8 182.8-256	59-72 206-219	Kemilüminesans immün ölçüm yöntemi, Immulite One	82-179
Total T4 (ug/dl)	K+E	259	257	291	5.4-13.2	5.3-13.2	6.2-13.7	4.9-5.5 12.3-14.3	5.0-5.6 12.9-13.5	5.9-6.5 13.4-14.0	Kemilüminesans immün ölçüm yöntemi, Immulite One	4.5-12.5
Serbest T3 (pg/ml)	K+E	259	258	735	1.3-4.4	1.3-4.1	1.3-4.2	1.0-1.7 3.6-4.9	1.2-1.7 3.8-4.2	1.2-1.5 4.1-4.3	Kemilüminesans immün ölçüm yöntemi, Immulite One	1.5-4.1
Serbest T4 (ng/dl)	K+E	257	***	813	0.80-1.90	***	0.77-1.90	0.72-0.88 1.70-2.30	***	0.72-0.84 1.90-2.00	Kemilüminesans immün ölçüm yöntemi, Immulite One	0.8-1.9

\* : Nonparametrik yöntem, NCCLS

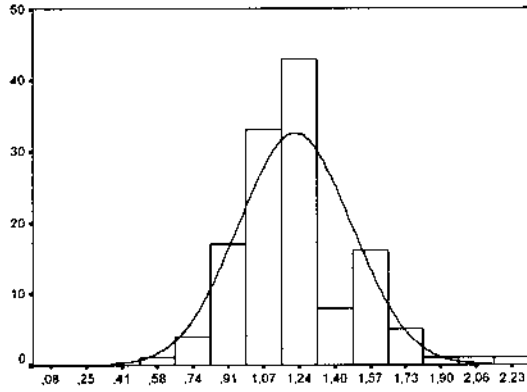
\*\* : Parametrik yöntem, IFCC

\*\*\* : Gerek orijinal veriler gerekse logaritmik transformasyon sonrasındaki veriler normal dağılıma uymadığından, parametrik yöntem ile referans aralıklar saptanamamıştır.

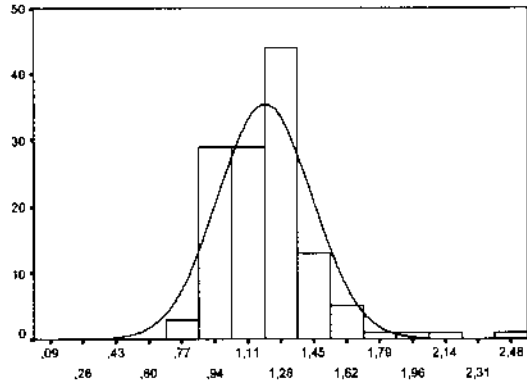
\*\*\*\*: Dağılımlar çarpık olduğu için, %90 güven aralığına denk gelen düzeylerdeki yığılma nedeniyle güven aralıkları belirtilmedi.



KREATİNİN (ERKEK)



SERBEST T4 (ERKEK)



SERBEST T4 (KADIN)

**Şekil 3b** Parametrik olmayan yöntemle göre uç değerler atıldıktan sonra kalan verilerin histogramları

olarak farklılık ( $p>0.05$ ) saptanmadı. Referans aralık sınırları açısından incelendiği zaman HDL-kolesterol ve total T4 sınırları haricinde diğer analizlerin parametrik olmayan yöntem ile hesaplanmış sınırları daha geniştir. %90 güven aralık sınırları içinde bulunma durumları incelendiği zaman, alt sınırdaki parametrik güven aralıkları içinde olup da üst sınırları içinde olmayanlar ALP (kadın ve erkekte), glukoz (tüm grupta), BUN (sadece erkekte), trigliserit (sadece kadında), serbest T3 (tüm grupta) olarak gözlemlendi. Üst sınırları uygunluk sağlayıp da, alt sınırları sağlamayan sadece LDL-kolesterol idi.

Firma referans aralıklarının parametrik olmayan ve parametrik yöntem sonuçlarına uygunluğu (%90 güven aralığında bulunma) değerlendirildi. Glukoz, total kolesterol (üst sınır), kreatinin (erkek üst), trigliserit (erkek üst), total T3 (alt sınır), total T4 (alt sınır) düzeylerinin uyumlu olmadığı gözlemlendi. Literatür sonuçlarına göre (Tablo IV) değerlendirildiği zaman Tietz'e (17) göre glukoz (üst), kreatinin (erkek üst), trigliserit (üst), total T4 (üst) düzeylerinde farklılık gösterdi. Bu nedenle, her laboratuvarın referans aralık hesaplama çalışmalarını kendisinin yapması görüşü kuvvetlenmiş oldu.

Veri toplama zorluk yaşanmasına karşın, anket formu ile sağlıklı olduğu saptanmış referans birey sonuçlarından parametrik olmayan yöntem ile referans aralık hesaplanmasının daha uygun olabileceğine karar verildi.

Referans birey parametrik olmayan sonuçları ile hasta sonuçları karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak (Mann Whitney U testi) anlamlı farklılık saptananlar glukoz (erkek + kadın  $p=0.0001$ ), kreatinin (erkek  $p=0.002$ ), ürik asit (kadın  $p=0.0002$ ), total kolesterol (erkek + kadın  $p=0.0001$ ), HDL-kolesterol (kadın  $p=0.0001$ ), trigliserit (kadın  $p=0.0001$ ), TSH (erkek+ kadın  $p=0.012$ ), total T3 (erkek+ kadın  $p=0.022$ ), total T4 (erkek+ kadın  $p=0.003$ ), serbest T3 (erkek+ kadın  $p=0.0001$ ), serbest T4 (erkek+ kadın  $p=0.036$ ) olarak saptanmasına rağmen, referans aralık alt-üst sınırlarının %90 güven aralıklarına göre değerlendirildiği zaman glukozun (üst sınırının), kreatininin (kadın üst), total kolesterol (üst), LDL-kolesterol (kadın erkek üst sınırın), trigliserit, total T3 ve total T4 üst sınırlarının incelenmesi gerekmektedir.

Hasta verilerine göre yüksek saptanmış olan glukoz, kreatinin, ürik asit, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserit, total T3, total T4 dağılım grafikleri incelendi. Glukoz, kreatinin, total kolesterol, trigliserit üst sınırlarının hem referans birey hem de hasta sonuçlarına göre bizim toplumumuzda incelenmesi gerekmektedir. Özellikle, analitik performans sonuçlarının da hedeflenen düzeyde oldukları düşünülünce, kullandığımız kitlerin üst sınırlar açısından yüksek sonuç verebileceği düşünülebilir. Bu sonuçlar özellikle lipit profili açısından toplumumuzun değerlendirilmesi gereğini de ortaya çıkarmaktadır.

Sonuçlarımız hastaneye başvuran birey verilerinden hesaplama yönteminin bizim hasta popülasyonumuza uygulanabileceğini göstermektedir. Hasta bilgilerine kolayca erişilebilmesi sağlanırsa, çok daha başarılı olabileceği düşünülmektedir (29).

Sonuç olarak; referans aralık hesaplanmasında, anketlerle referans bireylerin seçilmesi ve parametrik olmayan yöntemin kullanılmasının daha pratik ve kolay olduğu görüşünü taşımaktayız.

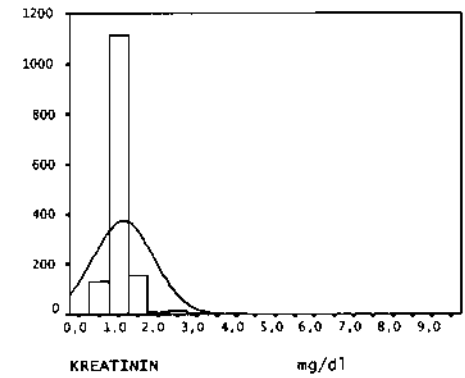
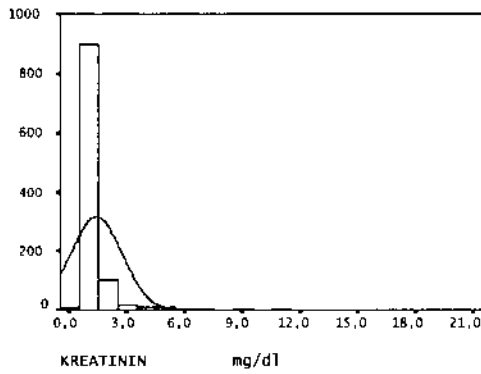
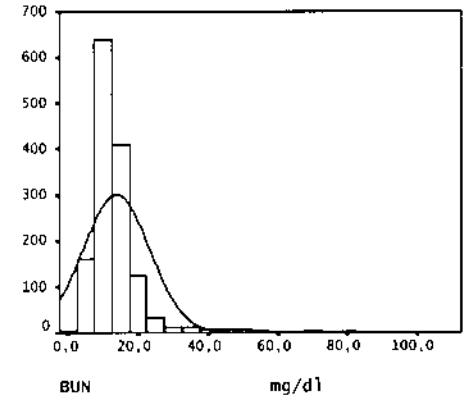
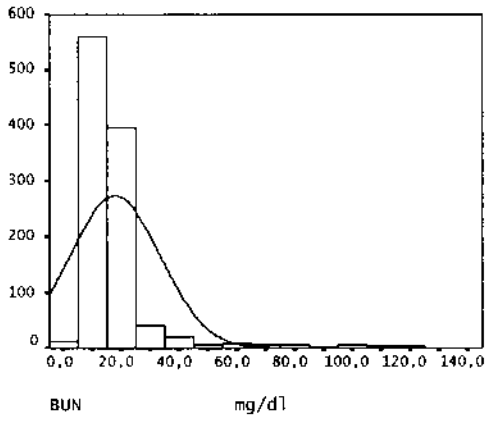
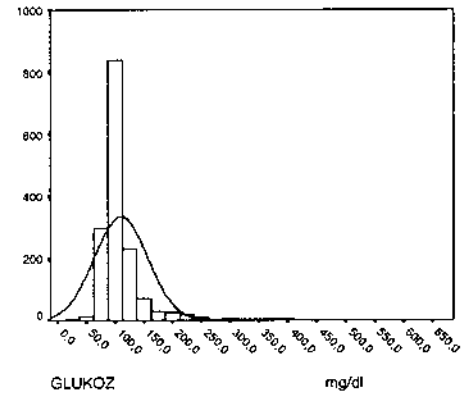
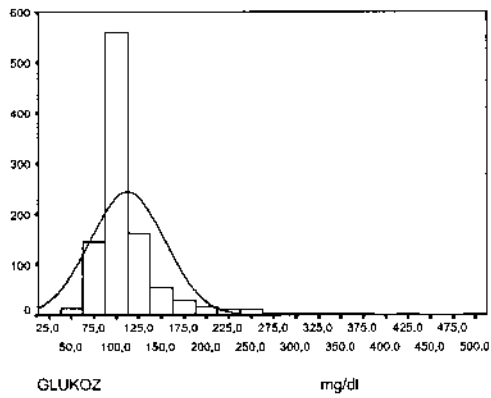
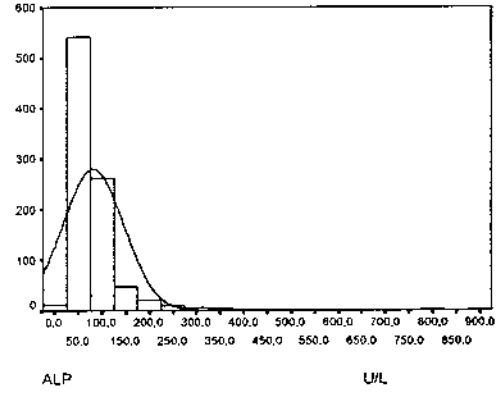
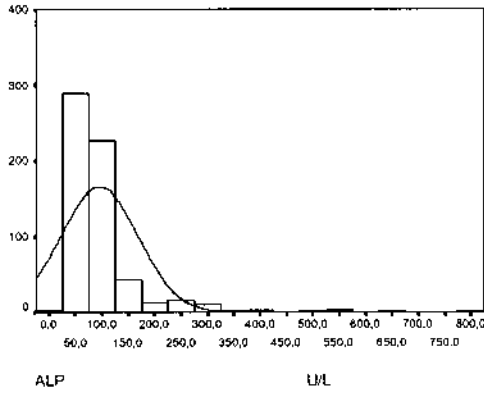
“Her laboratuvarın kendi referans aralıklarını hesaplaması gereklidir” kararının uluslararası platformda kabul görmesine karşın, yaygın uygulanmadığı gözlenmektedir. Bu bağlamda, örnek olacağını düşündüğümüz bir

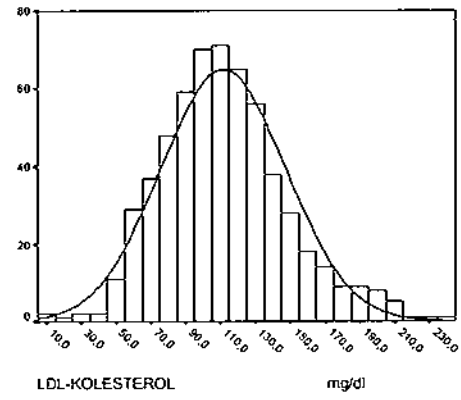
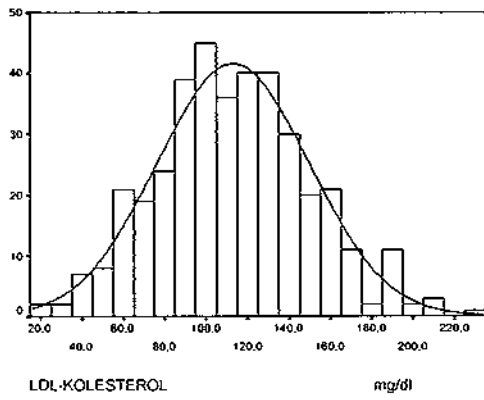
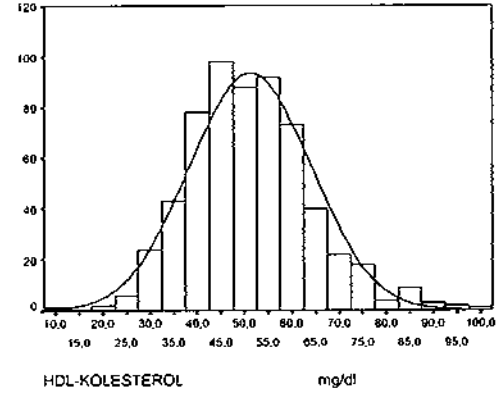
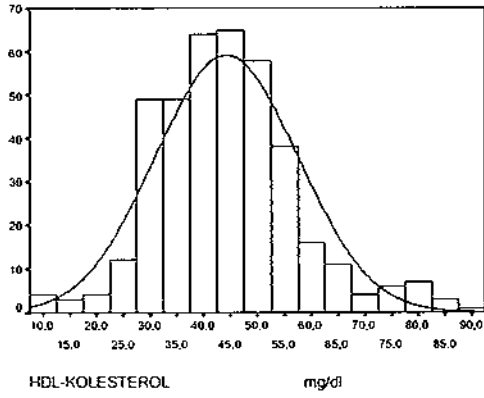
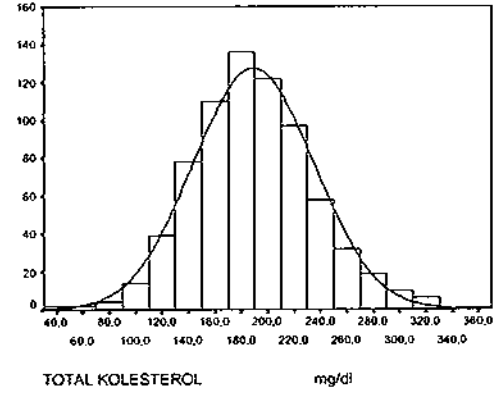
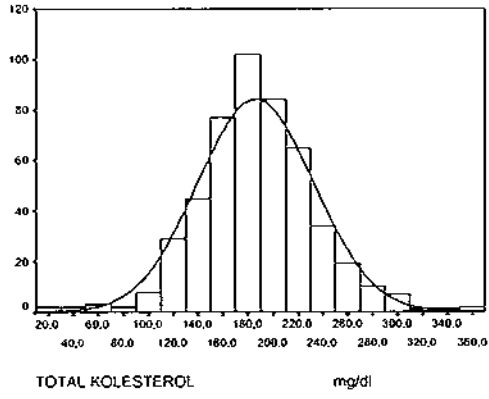
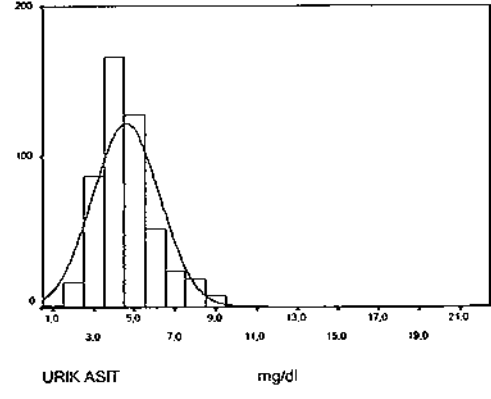
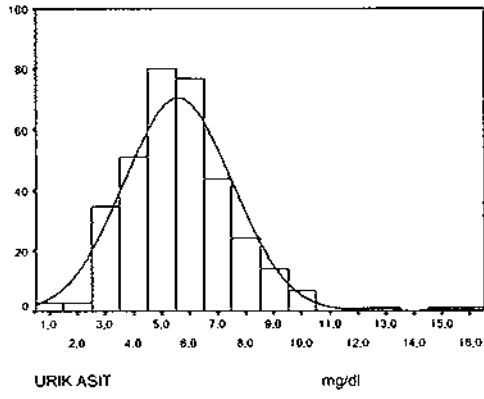
**Tablo 4** Diğer araştırcılar tarafından hesaplanmış referans aralık değerleri.

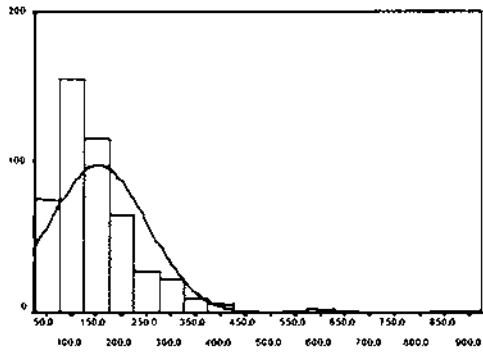
Analit	Referans Aralık		Literatür	Cihaz	Yöntem	Referans Aralık Hesaplama Yöntemi	Firma	
	Erkek	Kadın					Erkek	Kadın
ALP (U/L)	97-254	75-231	Jarvisalo(21)	Olli 3000		Parametrik	53-158	42-141
	30-175		Nevalainen(22)					
	82-199	62-147	Jaganirec (23)	Hitachi	Optimize standart metod	Parametrik olmayan		
	53-128	42-98	Tietz (17)					
Glukoz (mg/dl)	70-103		Back (24)	Hitachi 717	Spektrofotometrik	Parametrik	70-105	
	59-115		Nevalainen(22)					
	68-112	79-114	Jaganirec (23)	Hitachi	Glukoz oksidaz	Parametrik olmayan		
	74-106		Tietz (17)					
BUN (mg/dl)	5-25		Nevalainen(22)				7-18	
	6-20		Tietz (17)					
Kreatinin (mg/dl)	0.8-1.2	0.6-1.1	Erdlansen (25)	Vitros	Enzimatik yöntem	Parametrik olmayan	0.7-1.3	0.6-1.1
	0.8-1.2	0.7-0.9	Sugita (26)	Hitachi 736	Jaffe	Parametrik		
	0.9-1.3	0.7-1.1	Back (24)	Hitachi 717	Jaffe	Parametrik		
	0.5-1.4		Nevalainen(22)					
	0.9-1.3	0.7-1.2	Jaganirec (23)	Hitachi	Jaffe	Parametrik olmayan		
	0.7-1.3	0.6-1.1	Tietz (17)					
Ürik asit (mg/dl)	3.7-7.6	2.4-7.1	Back (24)	Hitachi 717	Spektrofotometrik	Parametrik	3.5-7.2	2.6-6.0
	1.7-8.5		Nevalainen(22)					
	3.3-7.2	2.6-6.0	Tietz (17)					
Total kolesterol (mg/dl)	124-286	127-301	Back (24)	Hitachi 717	Spektrofotometrik	Parametrik	140-220	
	116-274		Nevalainen(22)					
	131-263	131-231	Jaganirec (23)	Hitachi	Enzimatik metod	Parametrik olmayan		
	124-270	119-242	Tietz (17)					
HDL-kolesterol (mg/dl)	27-72	30-92	Back (24)	Hitachi 717	Spektrofotometrik (Çöktürmeli)	Parametrik	30-70	30-85
	31-69	35-73	Jaganirec (23)	Hitachi	Fosfotungstik asit, MgCl	Parametrik olmayan		
	30-63	33-83	Tietz (17)					
LDL-kolesterol (mg/dl)	77-181	73-166	Jaganirec (23)	Hitachi	Hesaplama (Friedwald)	Parametrik olmayan		
	66-189	57-172	Tietz (17)					
Trigliserit (mg/dl)	53-301	44-318	Back (24)	Hitachi 717	Spektrofotometrik	Parametrik	40-160	35-135
	27-186		Nevalainen(22)					
	53-274	35-150	Jaganirec (23)	Hitachi	Enzimatik kolorometrik	Parametrik olmayan		
	44-321	37-176	Tietz (17)					
TSH (uIU/ml)	0.64-3.77	0.49-4.26	Andrew (27)	ACS 180	Kemilüminesans	Parametrik	0.4-4.0	
	0.3-4.7		Back (24)	Auto Delfia	Floresans immün ölçüm	Parametrik		
	0.6-4.3		Taimela (28)	Auto Delfia	Floresans immün ölçüm	Parametrik olmayan		
	0.4-4.2		Tietz (17)					
Total T3 (ng/dl)	91-149	67-182	Andrew (27)	ACS 180	Kemilüminesans	Parametrik	82-179	
	70-204		Tietz (17)					
Total T4 (ug/dl)	5.0-9.3	5.2-11.4	Andrew (27)	ACS 180	Kemilüminesans	Parametrik	4.5-12.5	
	4.6-10.5	5.5-11.0	Tietz (17)					
Serbest T3 (pg/ml)	2.3-3.5	2.1-3.1	Andrew (27)	ACS 180	Kemilüminesans	Parametrik	1.5-4.1	
	2.4-3.7		Back (24)	Gamma counter	Floresans immün ölçüm	Parametrik		
	2.8-4.9		Taimela (28)	Auto Delfia	Floresans immün ölçüm	Parametrik olmayan		
	2.6-4.8		Tietz (17)					
Serbest T4 (ng/dl)	0.8-1.4	0.8-1.3	Andrew (27)	ACS 180	Kemilüminesans	Parametrik	0.8-1.9	
	0.8-1.4		Back (24)	Auto Delfia	Floresans immün ölçüm	Parametrik		
	0.74-1.33		Taimela (28)	Auto Delfia	Floresans immün ölçüm	Parametrik olmayan		
	0.8-2.7		Tietz (17)					

ERKEK

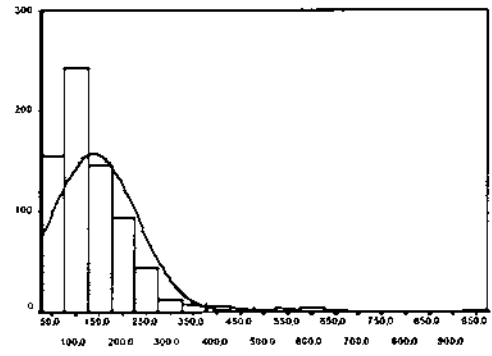
KADIN



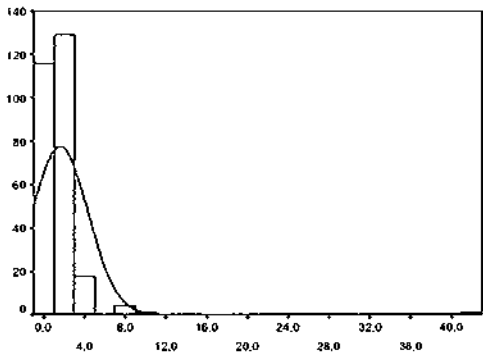




TRIGLISERIT

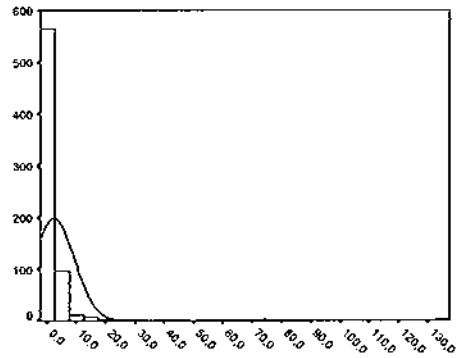


TRIGLISERIT



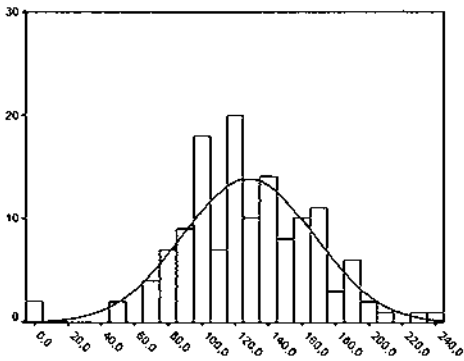
TSH

uIU/ml



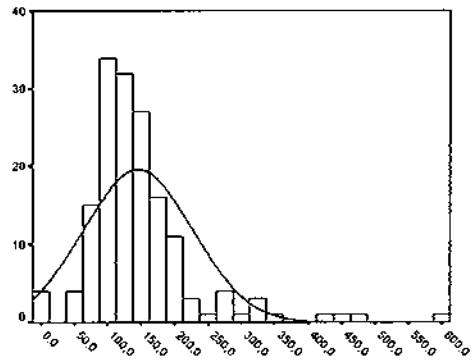
TSH

uIU/ml



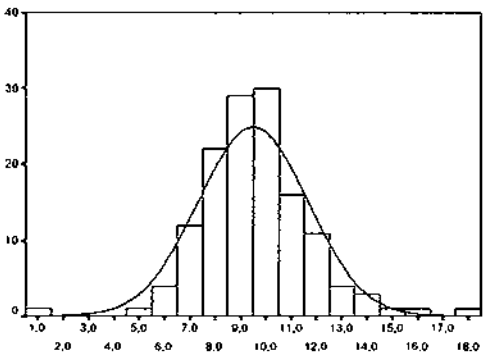
TOTAL T3

ng/dl



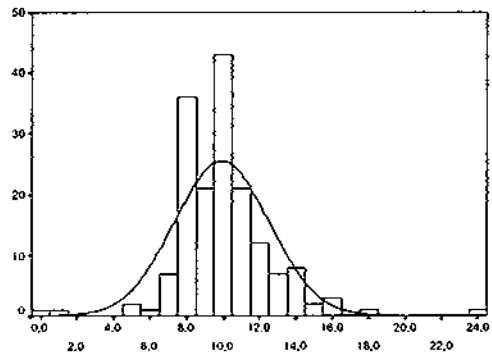
TOTAL T3

ng/dl



TOTAL T4

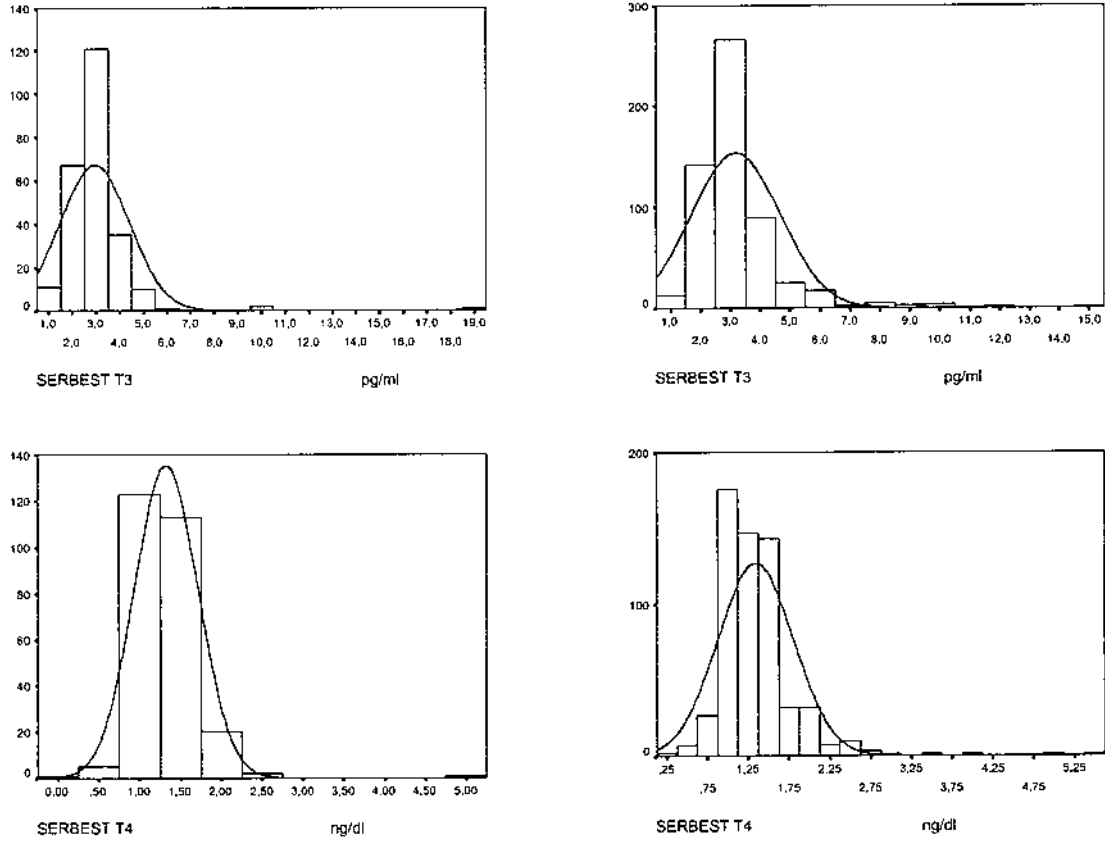
ug/dl



TOTAL T4

ug/dl





Şekil 4 Laboratuvara başvuran erkek ve kadın bireylerin ilk histogramları

çalışma gerçekleştirdik. Hem önceden planlı, kontrollü yöntem (sağlıklı bireylerin seçimi), hem de laboratuvara başvuran hasta sonuçlarını değerlendiren yöntem ile referans aralıklarını saptadık.

Referans aralıkları hesaplama çalışmalarının her laboratuvar tarafından yapılması laboratuvara, toplum sağlığına ve ulusal ekonomiye çok yararlı olabilecektir. Bu nedenle, çok çaba gerektirmesine karşın, ulusal bir program ile uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Laboratuvara başvuran birey sonuçlarının incelenmesinin, laboratuvarın kendi sağlık kuruluşunun hasta popülasyonunu tanıması ve testlerin klinik yararlanımı açısından çok yararlı olabileceğine de kuvvetle inanmaktayız.

Bu şekilde yapılacak planlamalar ve laboratuvarlar arasındaki iletişimlerle ulusal düzeyde referans aralık hesaplama ağı oluşturulabilir. Bu ağın klinik laboratuvar testlerinin standardizasyonu açısından çok yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. C28-A How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline. NCCLS , Vol.17. No:18.
2. Solberg HE. (1987) Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem. 25, 645-656.
3. Masferrer MF, Arderiu XF, Ane RP. (1999) Indirect reference limits estimated from patients results by three mathematical procedures. Clinica Chimica Acta. 279, 97-105.
4. Baadenhuijsen H, Smit JC. (1985) Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: Application of a modified Bhattacharya procedure. J Clin Chem Clin Biochem. 23, 829-839.
5. Kairisto V, Hanninen KP, Leino A, Pulkki K, Peltola O, Nantö V, Pulkki LM, Irljala K. (1994) Generation of reference values for cardiac

- enzymes from hospital admission laboratory data. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 32, 789-796.
6. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, Uusipaikka E, Rajamaki A, Finneman H, Juva K, Koivula T, Nantö V. (1994) Reference intervals developed from data for hospitalized patients: Computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. Clin Chem. 40 (12), 2209-2215.
7. Solberg HE. (1994) Using a hospitalized population to establish reference intervals: Pros and cons. Clin Chem. 40 (12), 2205-2206.
8. Davey R. (1997) Thyroxine, thyrotropin, and age in a euthyroid hospital patient population. Clin Chem. 43 (11), 2143-2148.
9. Laleli Y, Akbay A. (2000) Referans aralık analizi. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi (Derleyenler: Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ.), s.124-137, Mart Matbacılık, Ankara.
10. Ash OK, Clark SJ, Sandberg LB, Hunter E, Woodward SC. (1983)

The influences of sample distribution and age on reference intervals for adult males. *Am J Clin Path.* 79 (5), 574-581.

11. Ooi DS, Innanen VT, Wang D, Chong GL, Donnelly JG, Arseneault JJ, Pronovist C, Wells G. (1998) Establishing reference intervals for DPC's free testosterone radioimmunoassay. *Clin Biochem.* 31(1), 15-21.

12. Al-Tamer YY, Hadi EA. (1994) Age dependent reference intervals of glucose, urea, protein, lactate and electrolytes in thermally induced sweat. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 32 (2), 71-77.

13. Erfurth EM, Norden NE, Hedner P, Nilsson A, Ek L. (1984) Normal reference interval for thyrotropin response to thyroliberin: Dependence on age, sex, free thyroxine index and basal concentrations of thyrotropin. *Clin Chem.* 30 (2), 196-199.

14. Virtanen A, Kairisto V, Irjala K, Rajamaki A, Uusipaikka E. (1998) Regression-based reference limits and their reliability: example on hemoglobin during the first year of life. *Clin Chem.* 44 (2), 327-335.

15. Harris EK, Wong ET, Shaw ST. (1991) Statistical criteria for separate reference intervals: Race and gender groups in creatine kinase. *Clin Chem.* 37 (9), 1580-1582.

16. Zurkowski D, Canzio J, Majzaub A. (1999) Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, and free thyroxine. *Clin Chem.* 45, 1087-1091.

17. Solberg ES. (1999) Establishment and Use of Reference Values. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry (3rd Edition)* (Derleyenler: Burtis AC, Ashwood ER), s.336-356, WB Saunders, Philadelphia.

18. Becktel JM. (1970) Simplified estimation of normal ranges from routine laboratory data. *Clin Chim Acta.* 28, 119-125.

19. Akgül A. (1991) *Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri "SPSS Uygulamaları"*, s. 121-126, Yükseköğretim Kurulu Matbaası, Ankara.

20. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. (1998) *Biyostatistik (8. baskı)*, s. 95-185, Hatiboğlu yayınevi, Ankara.

21. Jarvisalo J, Maatela J, Maki J Marniemi J, Reunanen A. (1989) Health based reference values of the Mini-Finland health survey: 1. Serum gamma-glutamyltransferase, aspartate aminotransferase and alkaline phosphatase. *Scand J Clin Lab Invest.* 49, 623-632.

22. Nevalainen TJ. (2000) Blood chemistry profile of a South Pasific Island population. *New Zealand Med J.* 23 June, 251-253.

23. Jaganirec N, Mestric ZF, Surina B, Hebrand DV, Kerekovic VP. (1998) Pediatric reference intervals for 34 biochemical analytes in urban school children and adolescents. *Clin Chem Lab Med.* 36(5), 327-337.

24. Back SE, Nilsson JE, Fex G, Jeppson JO, Rosen U, Trjding N, Schenck H, Norlund L. (1999) Towards common reference intervals in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med.* 37(5), 573-592.

25. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. (1998) Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med.* 36(6), 393-397.

26. Sugita O, Uchiyama K, Yamada T, Sato T, Okada M, Takeuchi K. (1992) Reference values of serum and urine creatinine, and of creatinine clearance by a new enzymatic method. *Ann Clin Biochem.* 29, 523-528.

27. Andrew CE, Hanning I, McBain AM, Moody D, Price A. (2000) A model for a multicentre approach to the derivation of reference intervals for thyroid hormones and testosterone for laboratories using identical analysers. *Clin Chem Lab Med.* 38(10), 1013-1019.

28. Taimela E, Kairisto V, Koskinen P, Leino A, Irjala K. (1997) Reference intervals for serum thyrotropin free thyroxine and free triiodothyronine in healthy adults in Finland, measured by an immuno-automate based on time-resolved fluorescence. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 35(11), 889-890.

29. Aslan D, Kuralay F, Tanyalçın T, Topraksu M. (1999) Use of averages of patient data for quality control. *Accred Qual Assur.* 4, 431-433.