

# Bursa İlinde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması

[Determining Reference Value of Blood Chemistry Profile in Healthy Subjects in Bursa]

Yeşim Özarda İlçöl<sup>(1)</sup>  
Diler Aslan<sup>(2)</sup>

(1) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya,  
Bursa  
(2) Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya,  
Denizli, Türkiye

## Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Doç. Dr. Yeşim Özarda İlçöl  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez  
Laboratuvarı, 16059, Görükle, Bursa, Türkiye  
Tel: +90224 442 84 00/1303  
Faks: +90224 442 80 83  
E-mail: yesim@uludag.edu.tr

Kayıt tarihi 28 Ekim 2003; kabul tarihi 5 Nisan 2004  
[Received 28 October 2003; accepted 5 April 2004]

## ÖZET

Popülasyon, diyet, teknik ve referans grubunun seçimine bağlı olarak laboratuvarlar ve bölgeler arası oluşan farklardan dolayı her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi son derece önemlidir.

Bu çalışmada referans aralıklarını belirlemek amacıyla Bursa ilinde, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında 18-40 yaşlarındaki 328 sağlıklı bireyden (143 erkek, 185 kadın) 12-14 saat açlık sonrası kan alındı, Dax 72 otoanalizör (Bayer), Advia-Centaur (Bayer), BN 100 Nefelometre (Behring) ve ACS:180 (Chiron) kullanılarak 41 parametre kan biyokimyası analizleri çalışıldı. Referans bireyler anket formuna göre seçildi.

Referans değerler NCCLS'nin önerdiği C 28-A protokolüne göre belirlendi. %95 referans aralıkları parametrik olmayan yöntem ile hesaplandı. Üretici firmanın vermiş olduğu ve literatürden elde edilen referans aralıkları ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızın sonuçları Türkiye'de yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılabilir ve tüm bölgelerden elde edilen veriler ile birleştirilip Türkiye için ortak referans aralıklarının belirlenmesi sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Referans değerler, kan biyokimyası profili, Türk popülasyonu, Bursa

## ABSTRACT

Because of differences which may exist between laboratories and locales with respect to population, diet, laboratory, technique and selection of reference groups, it is important for each laboratory to establish its own reference intervals for the diagnostic evaluation of patient results.

In this study, for the purpose of determining reference values, specimens from 328 healthy adults ages between 18-40 years old (143 male, 185 female) were collected after a 12 to 14 hour fasting. 41 analytes were measured by Dax 72 analyzer (Bayer), Advia-Centaur (Bayer), BN 100 Nephelometer (Behring) and ACS:180 (Chiron) in the Central Laboratory of Uludag University Medical School in Bursa. Reference individuals were chosen according to inquiry forms.

Reference values were estimated according to NCCLS Approved Guideline C28-A. The central 95% reference interval was determined nonparametric method. The reference values calculated were compared with the reference intervals reported by manufacturers and sex-related differences were determined.

The data can be used in comparative inter-Turkey studies and it can be combined with the data obtained from the other regions to determine reference values for Turkish population.

**Key words:** Reference values, blood chemistry profile, Turkish population, Bursa

## GİRİŞ

Popülasyon, diyet, teknik ve referans grubun seçimine bağlı olarak laboratuvarlar ve bölgeler arası farklılıklardan dolayı her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi en ideal olanıdır (1). Her laboratuvarın referans aralıklarını hesaplaması zor olduğu için bir çok laboratuvar kendi referans aralıklarını kullanmak yerine, üretici firmanın referans aralıklarını kullanmaktadır (2). En yararlı yaklaşım belirli kriterlere göre seçilen laboratuvarların belirli bölge halkını temsil edecek şekilde referans aralıklarını hesaplamasıdır.

Referans aralıkları parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerle, Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (National Committee for Clinical Laboratory Standards - NCCLS) ve Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu'nun (International Federation of Clinical Chemistry - IFCC) önerilerine göre hesaplanmaktadır (3-5). IFCC hem parametrik, hem de parametrik olmayan yöntemi önerirken, NCCLS parametrik olmayan yöntem ile referans aralıklarını hesaplamayı önermektedir (3-7).

Referans bireylerin seçiminde anketler kullanılarak kriterlere uyan bireylerden veriler toplanabildiği gibi, belirlenen toplumdan rastgele seçilen bireylerin verileri değerlendirilerek de seçim yapılması önerilmektedir (8). Referans aralıklar topluma dayalı veya bireye dayalı da değerlendirilebilmektedir (9). Laboratuvara başvuran bireylerden hesaplama yöntemleri denenmekte, hastane popülasyonundan seçme de önerilmektedir (3,4,10-13).

IFCC ve NCCLS önerilerine göre referans aralıkların saptanma aşamaları: 1. Referans bireylerin seçilme kriterlerinin belirlenmesi; 2. Standart anket formunun oluşturulması; 3. Referans aralıklarını saptanacak analitin özelliklerinin belirlenmesi ve analite özgü soruların eklenmesi; 4. Laboratuvar koşullarının hazırlanması; 5. Analitik kontrolün değerlendirilmesi ve sürdürülmesinin sağlanması; 6. Belirlenmiş kriterlere göre verilerin toplanması; 7. Verilerin dağılım grafiklerinin (histogramların) incelenmesi ve istatistiksel analizinin yapılması; 8. Parametrik veya parametrik olmayan yöntemlere göre referans aralıklarının hesaplanması şeklinde yürütülür.

Gerçekte referans bireylerin analit düzeyleri ile ilgili veriler Gauss dağılımına uymamaktadır. Bu nedenle, her iki hesaplama yönteminin verilerin dağılım durumuna bağlı olarak birbirlerine göre üstünlükleri vardır (14).

Çeşitli yaş gruplarında ve popülasyonlarda, kan biyokimyası parametrelerinin referans aralıklarının belirlenmesi ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır (15-27). Referans aralıklarının belirlenmesi hem toplumun tanınması açısından yararlıdır, hem de çok hızla artan testlerin yorumlanmasında kolaylık sağlamaktadır.

Biz bu çalışmada biyokimyasal analizlerden 41 analitin referans aralıklarını saptamayı amaçladık. Bursa iline ilişkin olan bu bilgiler Türkiye'deki diğer iller ve bölgelerden elde edilen değerlerle karşılaştırılabilir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma grubu

Bursa ilinde, Uludağ Üniversitesi Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında, Haziran-Eylül 2001 tarihleri arasında, 18-40 yaşlarındaki sağlıklı, enfeksiyon, allerji ve sistemik hastalığı olmayan bireyden (143 erkek, 185 kadın), diüurnal varyasyonu önlemek için, 12-14 saat açlık sonrası, sabah 10:00'a kadar vakumlu cam tüplere (BD Vacutainer Systems) 5 ml kan alındı ve oda ısısında bekletildi. 30 dakika sonra 2000 g'de santrifüj edilerek serum ayrıldı ve 41 parametre biyokimyasal analit çalışıldı. Referans bireyler hazırlanan anket formuna (Tablo 1) göre seçildi. Alınan yanıtlara göre ön değerlendirme yapıldı.

### Anket Formu

NCCLS C28-A standartlarına uygun olarak, örnek anket formundan yararlanılarak hazırlandı (4) (Tablo 1). Her analit için preanalitik etkenler değerlendirilerek sorular eklendi. Bu çalışmada yer alan analitlerin bir bölümüne ait sorular ve dışlama kriterleri Tablo 2'de yer almaktadır. Dışlama kriterlerine dikkat edilerek (Tablo 2) her parametre için çalışmaya dahil edilen birey sayısı o analit için çalışma grubunu oluşturdu.

### Analitler ve analitik sistem

Dax 72 analizör (Bayer), Advia-Centaur (Bayer), BN 100 Nefelometre (Behring) ve ACS: 180 (Chiron) kullanılarak 41 kan biyokimyası analiti: Albumin, alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz, Apo AI, Apo B, aspartat aminotransferaz (AST), direkt-total bilirubin, kreatin kinaz (CK), CK-MB, demir, demir bağlama, ferritin, folat, fosfor,  $\gamma$ -glutamil transferaz (GGT), glukoz, HDL-Kolesterol, homosistein, kalsiyum, klorür, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LD), Lipoprotein(a) (Lp(a)), magnezyum, potasyum, serbest  $T_4$ , serbest  $T_3$ , seruloplazmin, sodyum, total protein, total kolesterol, total  $T_3$ , total  $T_4$ , transferrin, trigliserit (TG), tiroidi stimüle eden hormon (TSH), üre, ürik asit, Vit  $B_{12}$  çalışıldı.

### Kalibrasyon ve Analitik kalite

Kalibrasyonlar için SET point kalibratörler (Bayer), Direkt LDL/HDL kolesterol kalibratör (Randox), N protein standart SL (Dade Behring), N Lp(a) standart SY (Dade Behring), Vitros "performance verifier" 1, 2 kalibratörleri (Johnson&Johnson), IMX homosistein kalibratörü (Abbott) kullanıldı. İç kalite kontrol için test point 1, 2 kontrol materyalleri (Bayer), Ligand plus 1, 2, 3 immuno kalite kontrol materyalleri (Bayer), Ligand plus 1, 2, 3 düzeyli kontrolü (IMX Abbott), Vitros "performance verifier" 1, 2 kontrol materyalleri (Johnson&Johnson) kullanıldı.

**Tablo 1.** Referans aralık 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?				(E)		(H)										
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 EMZİRİYOR MUSUNUZ?				(E)		(H)										
HAMİLE MİSİNİZ? (E) (H)				EĞER EVET İSE, TAHMİNİ DOĞUM TARİHİNİZ NEDİR?												
ORAL KONTRASEPTİF KULLANIYOR MUSUNUZ? (E) (H)				EĞER EVET İSE HANGİSİ?												

### Referans aralıkların hesaplanması

#### Parametrik olmayan yöntem (NCCLS C28-A) (4,28):

1. Verilerin histogramı çizildi, görsel incelendi; 2. Etkileme olasılığı olan parametrelere göre alt grupların varlığı araştırıldı; 3. Aşırı uç değerler belirlenerek atıldı (D/R kuralına göre); 4. Cinsiyetler arasındaki farklılık test edildi; 5. Fark bulunanların ayrı ayrı, fark bulunmayanların birlikte %95 merkezi alan temel alınarak, alt ve üst sınırlar hesaplandı; 6. Alt ve üst sınırların %90 güven aralıkları hesaplandı (28).

Aşırı uç değerlerin atılması (4,28): D/R 1:3 kuralı uygulandı: D = En uç değer-yanındaki değer, R= Tüm veriler arasındaki aralık değer, D/R > 0.33 ise değer hesaba katılmadı.

Cinsiyetler arası farkların incelenmesi (4,28): Standart sapma testleri: z değeri ve kritik z değeri hesaplandı.  $z_{hesap} > z_{kritik}$  ise alt grupların referans aralıkları ayrı ayrı hesaplandı.

$$z = \frac{(x_1 - x_2)}{[(s_1^2/n_1) + (s_2^2/n_2)]^{1/2}}$$

$$z_{kritik} = 3 (n_{ort} / 120)^{1/2} \dots\dots\dots n_{altgrup} = 60 \text{ için}$$

$$z_{kritik} = 3 [(n_1 + n_2 / 240)]^{1/2} \dots\dots\dots n_{altgrup} = 120 \text{ için}$$

**Parametrik hesaplama yöntemi (3)** 1. Verilerin histogramı çizildi, görsel incelendi. 2. Etkileme olasılığı

**Tablo 2.** Analitleri etkileyen başlıca faktörler (dışlama kriterleri).

ALP	İntrahepatik ve ekstrahepatik tıkanıklıklar, ilaçlar (klorpromazin), hepatit, paget hastalığı, osteomalazi, osteoporoz, raşitizm, akromegali, fankoni sendromu, renal osteodistrofi, hiperparatiroidizm, kemik tümörleri, kemik kırıkları, fizyolojik kemik büyümesi, gebelik, preeklampsii, tirotoksikoz
Glukoz:	İlaçlar (insülin, oral hipoglisemik ajanlar, dilantin, pentamidin, glukokortikoidler, tiazidler, beta adrenerjikler), 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, Triglicerit)	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 nervoza, açlık, sistemik lupus eritematозus
Tiroid Paneli Testleri (TSH, Total T3, Total T4, Serbest T3, Serbest T4)	Hashimoto tiroiditi, subakut tirodit, endemik iyot eksikliği, ilaçlar (lityum, iyot, antitiroidler, dopamin, L-dopa, glukokortikoidler, somatostatin, amiodarone, propranolol, propiltiourasil, fenitoin, salisilat, karbamazepin, furosemid, heparin, fenobarbital, rifampisin, alüminyum hidroksit, ferröz sülfat, kolestiramin, kolestipol, sukralfat, kayksalat, östrojen preparatları, klofibrat, opiatlar, ferpenazin, 5-florourasil, androjen preparatları), radyoaktif iyot alımı, cerrahi tiroid bezi rezeksiyonu, radyasyona maruz kalma, pituitar hastalıklar, hipotalamik hastalıklar, graves hastalığı, plummer hastalığı, soliter toksik adenom, TSH sentezleyici pitüiter adenom, hCG sentezleyen trofoblastik tümör, hiperemzis gravidarum, subakut tirodit, sessiz lenfositik tirodit, tirotoksikozis faktis, struma ovarii, metastatik tiroid tümörü

**Tablo 3.** Testlerin analitik performansı (gün içi ve günler arası değişkenlikleri), iç kalite kontrol sonuçları

Analit	Firma		Laboratuvarında Elde Edilen							
	Düzye	Alt-Üst Değer	Gün içi değişkenlik				Günler arası değişkenlik			
			n	x	SD	CV (%)	n	x	SD	CV (%)
Albumin (g/dl)	1	1,8-2,4	10	2,0	0,08	4	52	2,1	0,1	4,7
	2	3,3-3,9	10	3,5	0,1	2,8	52	3,7	0,2	5,4
Alkalin fosfataz (U/L)	1	70-96	10	81,4	4,5	5,5	52	87,6	6,9	7,8
	2	161-207	10	190,2	12,7	6,6	52	185	13,4	7,2
ALT (U/L)	1	23-41	10	36,8	2,1	5,7	52	37,5	2,9	7,7
	2	131-177	10	141,6	10,5	7,4	52	150	12,5	8,3
Amilaz (U/L)	1	43-67	10	58,4	3,3	5,6	52	56,7	3,8	6,7
	2	201-269	10	246,2	6,5	2,6	52	238,6	8,1	3,4
Apo AI (mg/dl)	1	1,35-1,83	5	1,63	0,1	6,13	52	1,70	0,2	11,76
Apo B (mg/dl)	1	0,87-1,17	5	0,94	0,08	8,5	52	1,01	0,1	9,9
AST (U/L)	1	38-56	10	44,6	2,3	5,1	52	42,9	2,7	6,2
	2	175-223	10	204,8	11,6	5,6	52	209,3	13,2	6,3
Bilirubin (D.) (mg/dl)	1	0,2-0,4	10	0,3	0,03	10	52	0,2	0,03	15
	2	1,0-1,8	10	1,5	0,1	6,6	52	1,3	0,18	13,8
Bilirubin (T.) (mg/dl)	1	0,5-1,1	10	0,8	0,07	8,7	52	0,9	0,09	10
	2	5,5-7,1	10	6,0	0,3	5	52	6,2	0,5	8,1
BUN (mg/dl)	1	18-22	10	20,4	0,9	4,4	52	19,1	1,3	6,8
	2	75-89	10	84,6	3,5	4,1	52	81,8	4,2	5,1
CK (U/L)	1	114-186	10	155,2	4,6	2,9	52	158	5,9	3,7
	2	407-567	10	480,7	12,5	2,6	52	491,4	14,8	3
CKMB (U/L)	1	50-65	10	60,1	3,5	5,82	52	58,4	4,7	8
	1	42-76	5	56,7	3,2	5,6	52	60,3	3,8	6,3
Ferritin (ng/ml)	1	93-213	5	148,5	9,7	6,5	52	155,9	12	7,7
	1	8,7-19,3	5	14,9	1,2	8	52	12,8	1,1	8,5
Folik asit (ng/ml)	1	3,1-7,8	5	5,56	0,5	8,9	52	5,78	0,6	10,3
	1	2,4-3,2	10	2,9	0,2	6,8	52	3,0	0,3	10
Fosfor (mg/dl)	1	6,3-7,7	10	7,2	0,5	6,9	52	6,9	0,6	8,6
	1	33-47	10	42,5	2,5	5,8	52	43,6	2,7	6,1
GGT(U/L)	1	143-177	10	153,1	4,7	3,0	52	155,3	6,0	3,8
	1	62-80	10	69,8	5,2	6,3	52	74,0	5,7	7,7
Glukoz (mg/dl)	1	249-303	10	271	7,8	2,8	52	279,7	8,7	3,1
	1	35-85	10	62,9	4,1	6,5	52	65,7	4,9	7,45
HDL-kolesterol (mg/dl)	1	14-47	10	33,1	2,5	7,5	52	33,6	2,8	8,3
	1	5,25-8,75	5	7,43	0,4	5,3	52	7,22	0,6	8,3
Homosistein (µmol/l)	1	10,6-25,0	5	19,6	0,7	3,6	52	18,4	0,9	4,89
	1	5,7-7,1	10	6,2	0,4	6,4	52	6,1	0,5	8,1
Kalsiyum (mg/dl)	1	10,2-11,8	10	10,8	0,8	7,4	52	10,6	1	9,4
	1	90-100	10	97,2	3,8	3,9	52	96,5	4,8	4,3
Klor (mEq/l)	1	105-117	10	110,3	5,4	4,9	52	109,9	5,9	5,3
	1	186-224	10	200,6	6,3	3,1	52	208,4	7,5	3,5
Kolesterol (T.) (mg/dl)	1	111-157	10	129,2	4,2	3,3	52	125,0	4,9	3,9
	1	1,3-1,9	10	1,5	0,1	9,2	52	1,6	0,2	12,5
Kreatinin (mg/dl)	1	8,7-10,5	10	9,2	0,3	3,2	52	9,6	0,5	5,2
	1	119-88	10	100,6	4,2	4,1	52	104,7	5	4,7
LD (U/L)	1	15-45	10	32,5	2,0	6,1	52	33,4	2,3	6,8
	1	26,5-39,5	5	32,7	2,5	7,6	52	30,3	2,9	9,5
Lp(a) ( mg/dl)	1	1,6-2,2	10	1,7	0,08	4,7	52	1,8	0,1	5,6
	1	3,1-4,1	10	3,5	0,3	8,5	52	3,5	0,4	11,4
Magnezyum (mEq/l)	1	2,4-3,2	10	3,0	0,2	6,6	52	2,6	0,3	11,5
	1	5,3-6,3	10	5,6	0,5	8,9	52	5,7	0,6	10,5
Potasyum (mEq/l)	1	0,259-0,351	5	0,315	0,02	6,3	52	0,325	0,03	9,2
	1	110-120	10	117	4,8	4,1	52	116	5,5	4,7
Sodyum (mEq/l)	1	132-142	10	137	5,3	3,8	52	138	5,9	4,2
	1	1,4-2,3	5	1,65	0,2	12,12	52	1,78	0,3	16,8
T <sub>3</sub> (Serbest) (pg/ml)	1	4,1-6,5	5	5,80	0,8	13,7	52	5,81	0,9	15,4
	2	7,3-12,5	5	10,1	1,0	9,9	52	9,8	1,3	13,2
T <sub>3</sub> (Total) (ng/dl)	1	0,51-0,91	5	0,72	0,03	4,1	52	0,75	0,05	6,6
	1	1,4-2,1	5	1,8	0,1	5,5	52	1,9	0,2	10,5
T <sub>3</sub> (Serbest) (ng/dl)	1	2,4-3,7	5	3,1	0,3	9,6	52	3,3	0,4	12,12
	1	0,35-0,73	5	0,42	0,03	7,1	52	0,53	0,07	13,2
T <sub>4</sub> (Serbest) (ng/dl)	1	1,0-1,6	5	1,20	0,06	5,0	52	1,44	0,10	6,9
	1	2,3-3,7	5	2,94	0,11	3,7	52	3,11	0,19	6,1
T <sub>4</sub> (Total) (ug/dl)	1	2,7-5,5	5	4,1	0,5	12,1	52	5,1	0,8	15,6
	1	6,8-11,0	5	9,0	0,9	10,0	52	9,6	1,2	12,5
Total protein (mg/dl)	1	12,0-20,5	5	17,5	1,4	8	52	16,7	3,1	18,5
	1	3,8-4,6	10	4,1	0,3	7,3	52	4,3	0,4	9,3
Transferrin (g/l)	1	6,7-7,9	10	7,3	0,6	8,2	52	7,4	0,6	8,1
	1	2,36-4,7	5	3,23	0,1	3,09	52	3,27	0,2	6,1
Trigliserid (mg/dl) (TG)	1	185-237	10	207,0	7,8	3,7	52	215,9	9,3	4,3
	1	103-135	10	120,8	5,2	4,3	52	124,2	5,8	4,6
TSH (uIU/ml)	1	0,5-0,89	5	0,79	0,04	5,06	52	0,38	0,1	26,3
	1	3,5-6,0	5	4,8	0,2	4,1	52	3,56	0,28	7,8
Ürik asit (mg/dl)	1	16-27,3	5	18,7	1,1	5,8	52	18,4	2,4	13,0
	1	3,0-4,0	10	3,7	0,1	2,7	52	5,2	0,5	8,5
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/ml)	1	6,6-8,2	10	7,4	0,4	5,4	52	7,9	0,8	10,1
	1	924-1512	5	1203	60,5	4,9	52	1311	70,4	5,3
	2	538-918	5	714	41	5,74	52	743	43,6	5,8

olan parametrelere göre alt grupların varlığı araştırıldı; 3. Aşırı uç değerler belirlendi (aritmetik ortalama  $\pm$  3 standart sapma dışında kalan veriler) ve atıldı; 4. Normal dağılıma uyum testi yapıldı (Kolmogorov-Smirnov Testi); 5. Normal dağılıma uyanların %95 merkezi alan temel alınarak referans aralık sınırları hesaplandı (% 2,5 ve % 97,7 yüzdelikler); 6. Normal dağılıma uyum göstermeyenlere logaritmik transformasyon yapıldı; 7. Logaritmik transformasyonu normal dağılıma uyanlara parametrik yöntem uygulandı ve geri transformasyon yapılarak sınırlar hesaplandı; 8. Transformasyondan sonra normal dağılım göstermeyenler parametrik olmayan yöntem ile hesaplandı. Cinsiyetler arasındaki farklılık normal standart sapma testleriyle test edildi.

### Veri analizi ve istatistik:

Tüm hesaplamalar ve istatistik analizlerde "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) istatistik programından yararlanıldı. Normal dağılıma uyum analizi Kolmogorov-Smirnov Testi ile yapıldı. Sigara, alkol gibi parametrelerin etkileri Mann-Whitney U testi ile incelendi.

## YÖNTEM

Veri toplama sırasında laboratuvarın analitik kalite kontrol sonuçları değerlendirildi. Referans bireylerden elde edilen tüm veriler, analitleri etkileyen parametreler açısından (vücut kitle indeksi, ilaçlar, sigara, alkol kullanımı ve kullanma süreleri, kısa süre önce geçirilmiş hastalık, doğum kontrol hapı kullanma ve tam kan sayımı sonuçları) incelendi. NCCLS ve IFCC önerilerine göre parametrik ve parametrik olmayan yöntemler ile referans aralıklar hesaplandı. Parametrik olmayan (NCCLS) ve parametrik (IFCC) yöntemlere göre hesaplanan değerler, üretici firmanın vermiş olduğu aralıklarla ve literatürlerden elde edilen değerler karşılaştırıldı.

## BULGULAR

### Analitik kalite kontrol sonuçları

Veri toplama sırasında laboratuvarımızın iç kalite kontrol sonuçları Tablo 3'de gözlenmektedir. İç kalite kontrol sonuçları incelendiğinde düzey 1 ve 2 kontrol, 1 gün içerisinde 5-10 kez verilerek gün içi değişkenlik, buna ait ortalama, standart sapma ve % değişkenlik katsayısı (%CV) değerleri; günler arası değişkenliği hesaplamak için çalışma boyunca (52 gün) her gün elde edilen kalite kontrol değerleri alınarak, buna ait ortalama, standart sapma ve %CV değerleri hesaplandı (Tablo 3).

### Ön değerlendirme

Tüm bireylerin tam kan sayımı sonuçları üreticinin önerdiği RA içindeydi. Etkileyen parametreler arasından sigara, alkol ve ilaç etkileri her cinsiyette (erkeklerde: sigara içen 48, içmeyen 95; ilaç kullanan 18, kullanmayan 125;

alkol kullanan 14, kullanmayan 129 ve kadınlarda: sigara içen 49, içmeyen 136; ilaç kullanan 17, kullanmayan 168) incelendi. Erkeklerde sigaranın Apo A1 ( $p=0.0001$ ) ve transferrin ( $p=0.001$ ); alkolün Apo B ( $p=0.037$ ), CK-MB ( $p=0.007$ ), demir ( $p=0.003$ ), total  $T_4$  ( $p=0.021$ ), üre ( $p=0.019$ ); ilacın ise fosfor ( $p=0.018$ ), GGT ( $p=0.0001$ ), LD ( $p=0.004$ ), ürik asit ( $p=0.045$ ) üzerine etkileri saptandı. Sigara hariç diğerlerinin etkilediği veriler hesap dışında bırakıldı (Bkz. Tablo 5'te birey sayıları). Kadınlarda sigaranın Apo A1 ( $p=0.008$ ), fosfor ( $p=0.042$ ), HDL-Kol ( $p=0.0001$ ), LD ( $p=0.0001$ ), transferrin ( $p=0.003$ ); ilacın ALP ( $p=0.021$ ), Apo A1 ( $p=0.019$ ), magnezyum ( $p=0.046$ ), seruloplazmin ( $p=0.0001$ ), serbest  $T_4$  ( $p=0.021$ ), TG ( $p=0.014$ ) üzerine etkileri bulundu. Etkilenen tüm veriler hesap dışında bırakıldı (Bkz. Tablo 5'te birey sayıları).

D/R kuralına göre bulunan aşırı uç değerler (erkeklerde ALP, ALT, Apo B, homosistein, Lp(a),  $ST_3$ ,  $TT_3$ , TSH; kadında AST, CK, CK-MB, Vit. B<sub>12</sub>) hesap dışı bırakıldı (Bkz. Tablo 5'te birey sayıları).

### Referans aralıkları

Tablo 4'te her iki yönteme göre elde ettiğimiz referans aralıkları sınırları ile sınırların %90 güvenlik aralıkları, Tablo 5'te parametrik olmayan yöntem ile hesaplananlar ve diğer araştırmacıların hesapladıkları referans aralıklarıyla birlikte gözlenmektedir.

## TARTIŞMA

Referans aralıklarının hesaplanması oldukça zahmetlidir. Her laboratuvar tarafından hesaplanamamaktadır. Fakat, her toplum için hesaplanması da zorunludur. Önerilen hesaplama yöntemlerine göre geliştirdiğimiz protokolün uygulanabilirliğini değerlendirmek, zahmetli fakat koşul olan bu hesaplamaları pratik bir hale getirmek çalışmamızın temel amaçlarındandı.

İlk aşama referans bireylerin seçimi basamağıdır. Her analit için cinsiyet ve yaş grupları alt gruplarının en az 120 bireyden oluşması gereği birey seçimi aşamasında önemli zorluğu oluşturdu. NCCLS'nin önerdiği anketin seçimde çok yararı oldu (4). Bunun yanında referans aralıklarını hesaplayacağımız her analiti etkileyen olası preanalitik değişkenlere (29) göre sorular eklenmesi gerektiği için analite ek sorular belirlendi (Tablo 2) ve ankete eklendi (Tablo 1). Referans grupları oluşturan bireyleri herhangi bir sistemik hastalığı, enfeksiyonu olmayan, hastanede tedavi görmeyip, laboratuvara sadece kontrol amacıyla kan vermek için başvuran ve hastane personeli, Uludağ Üniversitesi'nde okuyan öğrenciler gibi çevremizde bulunan, aktif bir hastalığı bulunmayan ve hiç ciddi bir hastalık geçirmemiş kişilerden seçtik. Mümkün olduğu kadar homojenliği sağlamak için yaş sınırını 18-40 olarak belirledik. Özellikle, alkalin fosfataz gibi pubertede farklılık gösteren düzeylerin etkisini ortadan kaldırmış olduk. Ayrıca, hesaplamak için 120 veri gerekli olduğundan referans sayısının 120'den faz-

**Tablo 4.** Parametrik ve parametrik olmayan yöntemlerle hesaplanan değerler

Analit*	Cins. <sup>1</sup>	N Bursa	Parametrik olmayan			Parametrik		
			Alt – Üst Sınır	% 90 GA Alt sınır	%90 GA Üst sınır	Alt- Üst Sınır	% 90 GA Alt sınır	%90 GA Üst sınır
Albumin (g/dl)	B	328	3,7-5,1	3,5 – 3,8	5,0 – 5,2	3,8 - 5,14	3,72 - 3,88	5,06 - 5,22
ALP (IU/L)	E	142	64-176	34 - 71	161 – 239	64 - 200	60 - 68	188 - 214
	K	168	51-141	34 - 56	122 – 183	51 - 141	46 - 56	135 - 146
ALT (IU/L)	E	142	8-45	6 - 10	43 – 92	8 - 46	7 - 9	41 - 51
	K	185	6-26	5 - 8	29 – 61	6 - 44	4,4 - 7,6	42 - 45
Amilaz (IU/L)	B	328	21-90	18-25	81-94	23 - 91	19 - 27	87 - 94
ApoA1(mg/dl)	E	143	94-152	88 - 96	148 – 175	94 - 155	90 - 98	151 - 159
	K	127	97-171	72 - 107	166 – 199	98 - 171	93 - 103	166 - 175
ApoB (mg/dl)	B	313	51-145	43 - 55	133 - 154	50 - 145	45 - 56	139 - 150
AST (IU/L)	E	143	10-45	9 - 13	38 – 60	10 - 49	7,9 – 12,0	46 – 51
	K	184	9-32	6 - 11	31 -35	9 - 32	7,7 – 10,3	31 – 34
Bilirubin (Direkt) (mg/dl)	E	143	0,1-0,6	0,10 – 0,10	0,50 – 0,80	0,1 – 0,6	0,09 – 0,11	0,56 – 0,66
	K	185	0,1-0,40	0,1 – 0,1	0,4 -0,6			
Bilirubin (Total) (mg/dl)	E	143	0,3-1,5	0,20 – 0,40	1,30 – 1,70	0,3 – 1,5	0,27 – 0,33	1,37 – 1,65
	K	185	0,20-1,10	0,20 – 0,30	1,10 – 150			
CK (Total) (IU/L)	E	143	66-362	15 - 73	342 – 416	64 - 374	57 - 72	333 – 421
	K	184	43-217	29 - 46	162 – 335			
CK-MB (IU/L)	B	313	4-23	1 - 5	21 - 23	4 - 24	3,5 - 5	22 - 24
Demir (µg/dl)	E	129	41,9-174,3	40 - 51	154 – 183	32 - 169	24 - 39	161 - 176
	K	185	28-168	12,1 – 36,3	154 – 193	43 - 172	36 - 51	165 – 180
Demir Bağlama (TDBK) (µg/dl)	B	328	335-522	319,9 - 352	497 - 559	334 - 521	328 - 346	512 – 530
Ferritin (ng/ml)	E	143	10,1-190	3,66 – 19,61	156 – 227	7,82 - 191	6,6 – 9,26	162 – 227
	K	185	3,19-56,1	1,5 – 4,0	51 – 65	3,05 - 57	2,60 – 3,58	49 - 67
Folat (ng/ml)	E	143	2,97-17,4	2,08 – 3,62	14,5 – 20,0	2,90 – 18,26	2,10 – 3,70	17,46 – 19,07
	K	185	3,6-22	2,38 – 4,3	21 – 32	3,53 – 22,0	3,20 – 3,89	19,9 – 24,2
Fosfor (mg/dl)	B	261	2,3-4,7	2,0 – 2,5	4,6 – 5,2	2,2 – 4,7	2,1 – 2,3	4,6 – 4,8
GGT (IU/L)	E	125	7-34	6 - 9	28 – 35	7 - 34	6,5 – 7,8	31 – 37
	K	185	6-26	6 - 7	21 – 31	6 - 27	5,6 – 6,4	25 – 29
Glukoz (mg/dl)	B	328	64-101	62 - 66	99 - 104	65 - 102	62 - 67	100 – 103
HDL-kolesterol (mg/dl)	E	143	30-54	23 - 31	52 - 61	30 - 58	29 - 31	53 – 58
	K	136	31-65	29 - 35	64 – 69	32 - 67	30 - 34	65 – 69
Homosistein (µmol/l)	E	142	6,29-25,4	5,42 – 7,03	23,04 – 28,60	6 - 26	5,7 – 6,7	23,5 – 27,6
	K	185	5,24-15,25	3,97 – 6,11	14 – 34	5,2 – 15,4	4,6 – 5,8	14,8 – 16,0
Kalsiyum (mg/dl)	E	143	8,8-10,4	8,2 – 9,1	10,3 – 10,5	8,7 – 10,44	8,62 – 8,82	10,34 – 10,54
	K	185	8,7-10,5	8,5 – 8,8	10,4 – 10,6	8,7 – 10,5	8,6 – 8,8	10,4 – 10,6
Klorür (mmol/l)	B	328	97-108	94 - 97	107 - 109	97 - 108	96,4 – 97,6	107 – 108,7
Kolesterol (Total) (mg/dl)	B	328	102-256	96 - 112	240 - 279	105 - 258	97 - 115	251 – 277
Kreatinin (mg/dl)	E	143	0,6-1,2	0,6 – 0,7	1,2 – 1,3	0,60 – 1,24	0,58 – 0,62	1,19 – 1,29
	K	185	0,4-1,0	0,3 – 0,5	0,9 – 1,1	0,4 – 1,01	0,3 – 0,5	0,9 – 1,11
LD (IU/L)	B	261	190-364	176 - 205	345 -384	193 - 374	181 - 203	351 - 381
Lp (a) (mg/dl)	B	327	10-56	10 - 10	48 - 67	10 - 56	8,8 – 11,3	50 – 64
Magnezyum (mg/dl)	B	311	1,60-2,5	1,50 – 1,70	2,50 – 2,60	1,42 – 2,54	1,35 – 1,49	2,47 – 2,61
Potasyum (mmol/l)	B	311	3,4-5,0	3,3 – 3,4	3,40 – 3,85	3,40 – 5,04	3,37 – 3,47	4,94 – 5,31
Protein (Total) (g/l)	B	328	6,1-8,0	6,0 – 6,4	7,8 – 8,1	6,1 – 8,0	6,01 – 6,4	7,91 – 8,07
Seruloplazmin (g/l)	E	143	0,18-0,302	0,170 – 0,181	0,290 – 0,310	0,173 – 0,302	0,166 – 0,181	0,295 – 0,310
	K	168	0,160-0,380	0,130 – 0,170	0,330 – 0,390	0,17 – 0,36	0,160 – 0,180	0,358 – 0,378
Sodyum (mmol/l)	B	328	133-151	133 - 135	149 - 152	133 - 151	132 - 134	150 – 152
Serbest T <sub>3</sub> (pg/ml)	E	143	2,76-4,14	2,64 – 2,95	3,99 - 4,29	2,24 – 4,160	2,16 – 2,32	4,02 – 4,90
	K	185	2,33-3,95	2,6 – 6,4	39 – 56	2,22 – 3,97	2,14 – 2,31	3,89 – 4,06
Total T <sub>3</sub> (ng/ml)	B	327	1,04-2,09	0,91 – 1,12	1,98 – 2,24	1,03 – 2,12	0,98 – 1,12	2,05 – 2,19
Serbest T <sub>4</sub> (ng/dl)	B	297	0,86 – 1,66	0,81 – 0,89	1,55 – 1,67	0,86 – 1,97	0,82 – 0,90	1,62 – 1,71
Total T <sub>4</sub> (µg/dl)	B	328	5,0-10,3	4,60 – 5,50	9,95 – 10,90	5,0 – 10,5	4,8 – 5,3	10,3 – 10,8
TG (mg/dl)	E	143	35-299	27 - 42	284 – 362	33 - 333	16 - 50	286 – 321
	K	168	24-220	13 - 32	193 – 282	24 - 219	22 - 27	195 – 245
Transferin (g/l)	E	143	1,73-3,21	1,350 – 1,950	3,00 – 3,70	1,72 – 3,25	1,64 – 1,80	3,17 – 3,34
	K	136	1,83-3,77	1,720 – 2,040	3,46 – 3,96	1,83 – 3,72	1,72 – 1,93	3,62 – 3,83
TSH (µIU/ml)	B	327	0,51-3,51	0,43 – 0,56	3,40 – 3,85	0,49 – 3,52	0,44 – 0,56	3,12 – 3,98
Üre (mg/dl)	E	129	16-41	15 - 18	38 – 47	16 - 41	15 - 18	39 – 41
	K	185	12-37	10 - 13	36 – 44	12 - 37	11,3 – 17,7	35 - 40
Ürik asit (mg/dl)	E	125	2,8-6,0	2,3 – 3,1	5,4 – 6,8	2,8 – 6,0	2,62 – 3,0	5,8 – 6,2
	K	185	1,1-4,2	0,6 – 1,5	4,1 – 4,8	1,06 – 4,3	0,91 – 1,22	4,15 – 4,46
Vit B <sub>12</sub> (pg/ml)	E	143	214 – 1544	193 - 276	1376 - 2078	210 - 1591	131 - 290	
	K	184	319 - 1996	184 - 353	1884 - 2224	310 – 2068	277 - 345	1864 - 2308

\*Cihazlara göre analizler ve yöntemleri: ACS180 - Ferritin, Folat, Vit B12; Kemiluminesans; Advia-Centaur - T3 (S), T3 (T), T4 (S), T4 (T), TSH; Kemiluminesans; (BN 100 Dade-Behring) - Seruloplazmin, Trf, ApoA1, ApoB, Lpa; Nefelometrik aglutinasyon; Dax 72 Technicon - Alb.; Bromkresol green; ALP: Bowers ve Mc Comb- enzimatik, 37°C; ALT: NADH'ın LD ile oksidasyonu, P-5'-P'sız, IFCC önerisine göre, 37°C; Amilaz: Kromonitrofenilmaltotrisit (CNPG3) substrat kullanan enzimatik yöntem, 37°C; AST: NADH'ın MDH ile oksidasyonu, 37°C, IFCC önerisine göre; Bil. (D): Sülfanilik asit ile azobilirubin kompleks oluşumu; Bil. (T) Sülfanilik asit ve DMSO ile azobilirubin kompleks oluşumu; CK (T): Miyokinazın AMP ile inaktivasyonu ve NAC ile aktivasyon, IFCC önerisine göre, 37°C; CK-MB: M biriminin inaktivasyonu ve kalan B biriminin ölçümü; Fosfor: Fosfomolibdat kompleks; GGT: Szasz proseduru-kinetik ölçüm; HDL-Kol.: Direkt yöntem; Kalsiyum: Arseno III ile kompleks oluşumu; Klorür: Merkürük tiyosiyanatferrik nitrat sistem; Kol. T: Kolesterol esteraz- oksidaz; Kreatinin: Jaffe reaksiyonu; LD: NADH'ın LDH ile oksidasyonu, 37°C; Mg: Kalmagit kompleksi oluşumu; Potasyum: İyon selektif elektrot; Sodyum: İyon selektif elektrot; T.Prot.: Büüret reaksiyonu; TG: Gliserol fosfat-oksidadz reaksiyonu; Üre: Üreaz; Ürik asit: Ürikaz; Glukoz oksidaz; IMX-Abbott – Homosistein: Florosan Polarizasyon İmmunoassay; Vitros 950 Johnson & Johnson - Demir, Demir Bağ. TDBK: Starr metodu- Slide-kuru kimya (Footnotes)<sup>1</sup> Cins.: Cinsiyet; B: Birlikte; E: Erkek; K: Kadın

Tablo 5. Parametrik olmayan yöntem ile hesaplanan referans aralıkları ve diğer kaynaklardan elde edilen değerler

Analit	Cins. <sup>1</sup>	N Bursa	Bursa			Firma	Burtis (23)	Fishbach (24)	Türkiye'den	Bäck <sup>1</sup> (9)	Diğer
			Alt - Üst Smür	% 90 GA Alt smür	% 90 GA Üst smür	Alt - Üst Smür					
Albumin (g/dl)	B	328	3,7-5,1	3,5 - 3,8	5,0 - 5,2	3,0 - 5,5	3,5 - 5,2	3,8 - 5,0	3,12 - 5,08 <sup>2</sup>	4,01 - 4,18 <sup>3</sup> 4,4 - 5,3 <sup>4</sup>	3,96 - 5,11 <sup>5</sup>
ALP (IU/L)	E	142	64-176	34 - 71	161 - 239	37 - 147	52 - 128	98 - 251	35 - 123 <sup>b</sup>		
	K	168	51-141	34 - 56	122 - 183		42 - 98				
ALT (IU/L)	E	142	8-45	6 - 10	43 - 92	0-43	13 - 40	10 - 60	2,2 - 45 <sup>b</sup>		
	K	185	6-26	5 - 8	29 - 61						
Amilaz (IU/L)	B	328	21-90	18-25	81-94	25 - 108	27 - 131				
ApoA1(mg/dl)	E	143	94-152	88 - 96	148 - 175	110 - 215	94 - 178	94 - 178	123 - 207 <sup>6</sup> 101 - 249 <sup>f</sup>	80 - 170 <sup>7</sup>	
	K	127	97-171	72 - 107	166 - 199		101 - 199	101 - 199	98 - 206 <sup>f</sup> 82 - 236 <sup>f</sup>	100 - 180 <sup>g</sup>	
ApoB (mg/dl)	B	313	51-145	43 - 55	133 - 154	55 - 125	E: 63 - 133 K: 60 - 126	E: 63 - 133 K: 60 - 126	E: 47-127 <sup>f</sup> K: 38-118 <sup>f</sup>	E: 50 - 160 <sup>g</sup> K: 60 - 170 <sup>g</sup>	
AST (IU/L)	E	143	10-45	9 - 13	38 - 60	0 - 40	8 - 20 <sup>h</sup>	5 - 40	17 - 49 <sup>b</sup>		
	K	184	9-32	6 - 11	31 - 35						
Bilirubin (Direkt) (mg/dl)	E	143	0,1-0,6	0,10 - 0,10	0,50 - 0,80	0 - 0,4	0,0 - 0,2	0,0 - 0,2	0,0 - 0,29 <sup>b</sup>		
	K	185	0,1-0,40	0,1 - 0,1	0,4 - 0,6						
Bilirubin (Total) (mg/dl)	E	143	0,3-1,5	0,20 - 0,40	1,30 - 1,70	0,2 - 1,1	0,3 - 1,2	0,2 - 1,3	0,0 - 1,2 <sup>b</sup>	0,0 - 1,34	
	K	185	0,20-1,10	0,20 - 0,30	1,10 - 1,50						
CK (Total) (IU/L)	E	143	66-362	15 - 73	342 - 416	24 - 200					20 - 200 <sup>9</sup>
	K	184	43-217	29 - 46	162 - 335						
CK-MB (IU/L)	B	313	4-23	1 - 5	21 - 23	0 - 25					0 - 90 <sup>i</sup>
Demir (µg/dl)	E	129	41,9-174,3	40 - 51	154 - 183	37 - 181	65 - 175	75 - 175		45 - 195	
	K	185	28-168	12,1 - 36,3	154 - 193		50 - 170	65 - 165		34 - 156	
Demir Bağlama (TDBK) (µg/dl)	B	328	335-522	319,9 - 352	497 - 559	250 - 450	250 - 425	250 - 450		E: 229 - 374 K: 251 - 469	229 - 365 <sup>h</sup>
Ferritin (ng/ml)	E	143	10,1-190	3,66 - 19,61	156 - 227	28 - 365	20 - 250	18 - 270		23 - 396	12 - 399 <sup>10</sup> 14 - 415 <sup>11</sup>
	K	185	3,19-56,1	1,5 - 4,0	51 - 65	5 - 148	10 - 120	18 - 160		6 - 81	11 - 102 <sup>2</sup> 11 - 111 <sup>k</sup>
Folat (ng/ml)	E	143	2,97-17,4	2,08 - 3,62	14,5 - 20,0	1,1 - 20	3 - 20	5 - 21	2,5 - 17,6 <sup>12</sup>		Düşük < 2,1 Sınırdaki > 2,1, 4,0 Normal > 4,0
	K	185	3,6-22	2,38 - 4,3	21 - 32				3,9 - 18,1 <sup>1</sup>		
Fosfor (mg/dl)	B	261	2,3-4,7	2,0 - 2,5	4,6 - 5,2	2,0 - 5,0	2,7 - 4,5	2,5 - 4,5		2,44 - 4,45	
GGT (IU/L)	E	125	7-34	6 - 9	28 - 35	0 - 50	2 - 30	5 - 85			
	K	185	6-26	6 - 7	21 - 31		1 - 24	5 - 55			
Glukoz (mg/dl)	B	328	64-101	62 - 66	99 - 104	60 - 110	74 - 106	65 - 110	62 - 113b	81 - 117	70 - 121 <sup>i</sup>
HDL-kolesterol (mg/dl)	E	143	30-54	23 - 31	52 - 61	35 - 55	30 - 63	37 - 70	40 - 55b	27 - 72	
	K	136	31-65	29 - 35	64 - 69	45 - 65	33 - 83	40 - 85		30 - 92	
Homosistein (µmol/l)	E	142	6,29-25,4	5,42 - 7,03	23,04 - 28,60	5 - 15		4 - 17			9 - 13 <sup>13</sup>
	K	185	5,24-15,25	3,97 - 6,11	14 - 34						
Kalsiyum (mg/dl)	E	143	8,8-10,4	8,2 - 9,1	10,3 - 10,5	8,5 - 10,5	8,6 - 10,0	8,4 - 10,2		8,9 - 10,0	
	K	185	8,7-10,5	8,5 - 8,8	10,4 - 10,6						
Klorür (mmol/l)	B	328	97-108	94 - 97	107 - 109	98 - 106	98 - 107	98 - 106		100 - 108	
Kolesterol (Total) (mg/dl)	B	328	102-256	96 - 112	240 - 279	140 - 220	124 - 270	Isteneden: 140 - 199 Sınırdaki Yüksek: 200 - 239 Yüksek: >240	120 - 270b	E: 123 - 285 K: 127 - 301	
Kreatinin (mg/dl)	E	143	0,6-1,2	0,6 - 0,7	1,2 - 1,3	0,5 - 1,6	0,7 - 1,3	0,6 - 1,5		0,8 - 1,2	0,7 - 1,5 <sup>i</sup>
	K	185	0,4-1,0	0,3 - 0,5	0,9 - 1,1		0,6 - 1,1		0,6 - 1,04		
LD (IU/L)	B	261	190-364	176 - 205	345 - 384	190 - 380	100 - 190	313 - 618			
Lp(a) (mg/dl)	B	327	10-56	10 - 10	48 - 67	0 - 30					
Magnezyum (mg/dl)	B	311	1,60-2,5	1,50 - 1,70	2,50 - 2,60	1,8 - 2,6	1,6 - 2,6	1,6 - 2,6		1,7 - 2,4	1,5 - 2,5 <sup>i</sup>
Potasyum (mmol/l)	B	311	3,4-5,0	3,3 - 3,4	3,40 - 3,85	3,2 - 5,2	E: 3,5 - 5,1 K: 3,5 - 4,5	3,5 - 5,3	3,0 - 5,5b	3,6 - 4,8	3,5 - 5,5 <sup>i</sup>
Protein (Total) (g/l)	B	328	6,1-8,0	6,0 - 6,4	7,8 - 8,1	6,4 - 8,8	6,0 - 8,0		5,7 - 8,9b		6,0 - 8,2 <sup>i</sup>
Seruloplazmin (g/l)	E	143	0,18-0,302	0,170 - 0,181	0,290 - 0,310	0,200 - 0,550	0,018 - 0,450				
	K	168	0,160-0,380	0,130 - 0,170	0,330 - 0,390						
Sodyum (mmol/l)	B	328	133-151	133 - 135	149 - 152	136 - 152	136 - 145	135 - 145	129 - 150b	138 - 144	135 - 147 <sup>l</sup>
Serbest T <sub>3</sub> (pg/ml)	E	143	2,76-4,14	2,64 - 2,95	3,99 - 4,29	2,3 - 4,2	2,60 - 4,80	2,60 - 4,80		2,40 - 3,78	1,66 - 4,25 <sup>14</sup> E: 2,33-3,50 <sup>15</sup> K: 2,14-3,11 <sup>o</sup> E: 2,33-3,57 <sup>16</sup> K: 2,07-3,31 <sup>p</sup>
	K	185	2,33-3,95	2,6 - 6,4	39 - 56						
Total T <sub>3</sub> (ng/ml)	B	327	1,04-2,09	0,91 - 1,12	1,98 - 2,24	0,6 - 1,85	0,70 - 2,04	0,80 - 2,00			0,68 - 1,64 <sup>q</sup> 0,89 - 1,62 <sup>o</sup> 0,84 - 1,62 <sup>p</sup>
Serbest T <sub>4</sub> (ng/dl)	B	297	0,86 - 1,66	0,81 - 0,89	1,55 - 1,67	0,89 - 1,81	0,8 - 2,7	0,7 - 2,0		0,77 - 1,40	0,87 - 2,08 <sup>n</sup> 0,77 - 1,37 <sup>o</sup> 0,79 - 1,41 <sup>p</sup>
Total T <sub>4</sub> (µg/dl)	B	328	5,0-10,3	4,60 - 5,50	9,95 - 10,90	4,5 - 10,9	E: 4,6 - 10,5 K: 5,5 - 11,0	5,4 - 11,5			4,32 - 12,02 <sup>n</sup> 5,03 - 11,72 <sup>o</sup> 5,11 - 10,77 <sup>p</sup>

Devam ediyor

Tablo 5. (Devamı)

TG (mg/dl)	E	143	35-299	27 - 42	284 - 362	60 - 150	44 - 327	40 - 160			
	K	168	24-220	13 - 32	193 - 282		39 - 214	35 - 135	53 - 203b		60 - 190 <sup>i</sup>
Transferrin (g/l)	E	143	1,73-3,21	1,350 - 1,950	3,00 - 3,70						
	K	136	1,83-3,77	1,720 - 2,040	3,46 - 3,96	2,29 - 4,30	2,15 - 3,80	2,15 - 4,25			
TSH ( $\mu$ IU/ml)	B	327	0,51-3,51	0,43 - 0,56	3,40 - 3,85	0,35 - 5,5	0,4 - 4,2	0,2 - 5,4		0,3 - 5,4	0,17 - 4,23 <sup>n</sup> 0,51 - 3,9 <sup>o</sup> 0,48 - 3,63 <sup>p</sup>
Üre (mg/dl)	E	129	16-41	15 - 18	38 - 47						
	K	185	12-37	10 - 13	36 - 44	15 - 50	12 - 43	15 - 39	10 - 53b	24 - 50	12 - 49 <sup>j</sup>
Ürik asit (mg/dl)	E	125	2,8-6,0	2,3 - 3,1	5,4 - 6,8	3,5 - 7,2	3,5 - 7,2	3,5 - 7,2	2,3 - 7,5b		
	K	185	1,1-4,2	0,6 - 1,5	4,1 - 4,8	2,6 - 6,0	2,6 - 6,0	2,6 - 6,0	1,5 - 6,6	3,81 - 8,20	3,0 - 9,0 <sup>i</sup>
Vit B12 (pg/ml)	E	143	214 - 1544	193 - 276	1376 - 2078	200 - 950	200 - 835	101 - 699 <sup>l</sup>			
	K	184	319 - 1996	184 - 353	1884 - 2224			100 - 666 <sup>l</sup>			210 - 1100 <sup>i</sup>

**(Footnotes)**<sup>1</sup> Cins.: Cinsiyet; B: Birlikte; E: Erkek; K: Kadın**(Endnotes)**<sup>1</sup> 20 - 50 yaşları arasında<sup>2</sup> Hastaneye başvuran bireylerden, n = 340 - 3738 arasında (40)<sup>3</sup> Malmö n = 96<sup>4</sup> Kristianstad n = 96<sup>5</sup> Östrojen kullanmayan yaş < 50 kadınlar n = 142 (14)<sup>6</sup> Her iki cinsiyet için değerlerin birinci sırası 20-29, ikinci sırası 30 - 39 yaşlar için hesaplanmıştır, Yöntem: Radyoimmüno difüzyon yöntemi (23,24)<sup>7</sup> İmmünotürbidimetrik<sup>8</sup> 30<sup>o</sup> C' de<sup>9</sup> (33)<sup>10</sup> N - Lateks ferritin (27)<sup>11</sup> Ferritin Flex<sup>TM</sup> (27)<sup>12</sup> Yaş: 18 - 40; RIA (26)<sup>13</sup> (38)<sup>14</sup> Architect i2000 analizör (Abbott) (25)<sup>15</sup> parametrik olmayan yöntem (8)<sup>16</sup> Parametrik yöntem (8)

la olmasına özen gösterdik. Bu şekilde, özellikle sigara, alkol ve ilaç kullanımı gibi etkenlerin değerlendirilmesinden sonra kalan verilerin sayısı çalışmamızda bir engel oluşturmadı (Tablo 5).

Laboratuvarımızda referans verilerin toplanması ve analizleri sırasında iç kalite kontrol sonuçları incelendiği zaman, gün içi ve günler arası aritmetik ortalamaları firma sınırları arasında bulundu (Tablo 3). Değişkenlik katsayıları da tıbben analitik kalite gerekliliklerine ve Avrupa biyolojik değişkenlik temeline dayalı hedefe göre değerlendirildiği zaman kabul edilen sınırlarda gözlemlendi (30).

Parametrik ve parametrik olmayan hesaplama sonuçları alt ve üst sınırlarına göre karşılaştırıldığı zaman ALP (E: Erkek), ALT (K: Kadın), demir (E ve K) haricinde farklılık saptanmadı. Albumin, total bilirübin, ALT, ALP (E), GGT, CK, CK-MB, TG, TSH, serbest T<sub>3</sub>, magnezyum, potasyum, Lp(a) gibi normal dağılıma uyum göstermeyen analizlerin referans aralıklarının parametrik yöntemle göre hesaplanabilmeleri için logaritmik transformasyon gerekti. Her ikisinin de kullanılabilir olmasına rağmen, analit düzeylerinin gösterdiği dağılım açısından ve hesaplamaların kolaylığı nedeniyle parametrik olmayan yöntemin daha kolay uygulanabilir olduğunu düşünmekteyiz.

Üretici firma referans aralıkları ile hesapladıklarımız karşılaştırıldığı zaman (her analitin yanında parantez içinde birey içi değişkenlik katsayıları (%CV<sub>bi</sub>) verilmiştir, kaynak 31) albumin (%2,8), ALT (E ve K) (%23), CK (K) (%28,2), CK-MB (%18,4), inorganik fosfor (%7,6), glukoz (%6,1), kalsiyum (%1,8), klorür (%1,3),

magnezyum (%3,2), potasyum (%4,6), sodyum (%1,8), total protein (%2,6), serbest T<sub>3</sub> (%3,2), total T<sub>4</sub> (%6,0) ve üre (%11,6) haricindeki 26 analit için firmanın önerdiği referans aralıklarının kullanılmasının sakıncalı olacağı görüşündeyiz. Test sonuçları, özellikle yöntemle bağlı olan enzimler haricinde, diğerlerinin %CV<sub>bi</sub>'lerinin oldukça küçük değerde olması, hesapladığımız referans aralığının firma ve diğer referans aralığından çok farklılık göstermemesini açıklamaktadır. Birey içi ve bireyler arası biyolojik değişkenlik katsayıları ne kadar büyük değerde olursa, referans aralıklarının laboratuvarlar arasındaki farklılığı doğal olarak o kadar etkilenmektedir.

Diğer kaynaklarda belirtilmekte olan referans aralıkları, hesapladığımız %90 güvenlik aralıkları içinde veya yakınında bulunmalarına rağmen, bu sınırlar analitlere göre değerlendirilmelidir. Alt veya üst sınırlarındaki farklılıklar çok küçük değerde olsa da klinik karar açısından önemli olabilir. Zardo ve ark. dış kalite değerlendirme çalışmaları sırasında, her laboratuvarın referans aralıklarını da kaydetmişlerdir (32). İncelemeleri sonucunda, referans aralıklarının laboratuvarlar arasında farklı olmasının klinik yararlanım açısından paradoks yaratacağını belirtmişlerdir. Bizim sonuçlarımızı firma ve diğer kaynaklarda belirtilenlerle (33) (Tablo 5) karşılaştırdığımız zaman elde ettiğimiz sonuçlar Zardo ve arkadaşlarına hak vermemize neden oldu (32).

Her laboratuvarın kendi referans aralıklarını hesaplamasının da çok zahmetli ve zor olabileceğini de düşündüğümüz zaman, referans aralıklarının bölgesel olarak hesaplanması gerektiğini kuvvetle vurgulamaktayız. Referans



aralıkları bölgeler, coğrafi konum veya popülasyona göre belirlenebilir. Ölçümler bu çalışmada sunduğumuz protokole göre yapılabilir. Oluşturulacak çalışma grubu veya grupları ile ülke genelinde yaygınlaştırılabilir. Bu şekilde saptanacak referans aralıkları Türk popülasyonu hakkında yararlı bilgiler de sağlayabilir.

Total kolesterol, homosistein, Lp(a) gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörü olan analit düzeylerinin durumuna göre toplumda koruyucu sağlık önlemleri planlanabilir (34-37). Beslenme alışkanlıkları da dahil, toplum hakkında oldukça yararlı bilgiler elde edilebilir. Araştırma sonuçlarına göre total kolesterol için gri zon 200–240 mg/dl, risk sınırı ise 240 mg/dl; Lp(a) için 30 mg/dl, homosistein için kaynaklarda gözlenen referans aralıklarının üst sınırları 9–13 mikromol/L arasındadır (34,38). Bizim toplumumuzda referans aralıklarının bu düzeylerin üzerinde bulunması bu konularda önleyici önlem alınması gerektirdiğini göstermektedir. Daha önce yapılan ve Türk toplumunda dislipidemi varlığını, HDL-kolesterol düzeylerinin düşük olduğunu ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı bildiren çalışmalar bakımından da önemlidir (39-40). Çalışmamızda folat alt sınırı erkeklerde 2.97, kadınlarda 3.6 ng/ml bulun-

muşken, literatürde 2.1–4.0 ng/ml arası folat eksikliği için sınır kabul edilmektedir.

Laboratuvara başvuran bireylerden elde edilen referans aralıklarının bizim sonuçlarımızla karşılaştırılabilir olması da dikkat çekicidir (41). Laboratuvarlarda yapılan testlerin sonuçlarından da referans aralıklarıyla ilgili olarak çok yararlı bilgiler elde edilebileceğini göstermektedir. Klinik laboratuvarların bilgi sistemleri geliştirilebilirse ve veri analizi yapılabilirse, toplum için çok değerli bilgiler elde edilebileceği kesindir.

NCCLS ve IFCC önerilerine göre uygulanmış bu protokolün belirli bölgelerde uygulanması sonucunda hesaplanan RA'lara göre genel durum belirlendikten sonra, Westgard'ın önerdiği gibi daha az veri ile RA'lar hesaplanabilecektir (42).

Bu gibi çalışmaların yaygınlaşması, klinik laboratuvarların kalitesine katkıda bulunabileceği gibi, laboratuvar test sonuçlarında standardizasyonu da sağlayabilecektir. Bir çok örnekte (32) gözlemlendiği gibi ulusal projeler şeklinde hazırlanması ve uygulanması tercih edilmeli ve desteklenmelidir.

## Kaynaklar

1. Young, D.S. (1992) Determination and validation of reference intervals. *Arc Pathol Lab Med.* 116, 704-709.
2. Grasbeck, R. (1990) Reference values, why and how, *Scand J Clin Lab Invest* 50, Suppl 201, 45-53.
3. Solberg HE. International Federation of clinical chemistry (IFCC), Scientific committee, clinical section. Approved recommendation on the theory of reference values (1987) *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 25, 645-656.
4. NCCLS C28-A (1995) How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline, NCCLS,17, No 18.
5. Aslan, D. Referans aralıklarının hesaplanması. In: Gezer., Güner, G., Tuncel, P. Klinik laboratuvarlarda yöntem seçimi değerlendirilmesi ve laboratuvara uygulanması kurs kitabı. İzmir, 2000: 80-119.
6. Ash, O.K., Clark, S.J., Sandberg, B.L., Hunter, E., Woodward, S.C. (1982) The influence of sample distribution and age on reference intervals for adult males. *American Society of Clinical Pathologist* 79, 574-581.
7. Jorgensen, L.G.M., Stahl, M., Brandslund, I., Petersen, H.P., Jensen, B.K., Olivarius, N. (2001) Plasma glucose reference interval in a low-risk population. 2. Impact of the WHO ADA recommendations on the diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 61, 181-190.
8. Andrew, E.C., Ian, H. McBain, A.M., Moddy, D., Price, A. (2000) A model for multicentre approach to the derivation of reference intervals for thyroid hormones and testosterone for laboratories using identical analysers. *Clin Chem Lab Med.* 30, 1013-1019.
9. Back, S.T., Nilson, J.E., Fex, G., Jeppson, J.O., Rosen, U., Schenck, H., Norlund, L. (1999) Towards common reference intervals in clinical chemistry. *Clin Lab Invest* 37, 573-592.
10. Szabolcs, I., Ploenes, C., Beyer, M., Bernard, W., Herrmann, J. (1991) Reference intervals for serum thyrotropin: dependence on the population investigated. *Exp. Clin. Endocrinol.* 98, 23-31.
11. Saxtrup, O., Kroll, J. (1998) On the use of patient data for the definition of reference intervals in clinical chemistry. *Scand J Clin Lab Invest* 58, 469-474.
12. Kairisto, V., Hunninen, K.P., Leino, A., Pulkki, K., Peltola, O., Nanto, V., Pulkki I.V., Irjala, K. (1994) Generation of reference values for cardiac enzymes from hospital admission laboratory data. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 32, 789-796.
13. Baadenhuijsen, H., Smith, C.J. (1985) Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from hospital patient data. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 23, 829-839.
14. Lahti A, Petersen PH, Boyd JC, Callum, Fraser G, and Jørgensen N. (2002) Objective Criteria for Partitioning Gaussian-distributed Reference Values into Subgroups *Clin Chem* 48: 338-352.
15. Ferre-Masferrer, M., Fuentes-Arderiu, X., Puchal-Ane, R. (1999) Indirect reference limits estimated from patient's results by three mathematical procedures. *Clinica Chimica Acta* 279, 97-105.
16. Jagarineric, N., Mestric, Z.F., Surina, B., Hebrang, D.V., Kerekovic, P.V. (1998) Pediatric reference intervals for 34 biochemical analytes in urban school children and adolescents. *Clin Chem Lab Med.* 36, 327-337.
17. 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.
18. Erlandsen, E.J., Randers, E., Kristensen, J.H. (1998) Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinin in adults. *Clin Chem Lab Med.* 36, 393-397.
19. Sugita, O., Uchiama, 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.
20. 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 immunoauto-

- mate based on time-resolved fluorescence. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 35, 889-890.
21. Collier, J.F., Mauguire, S., McGing, P., Codd, M.B., Kyne, F., Wright, E. Halton, K., UaConail, D., Sugrue, D.D. (1996) Cholesterol levels in normal Irish adults: The Mater Hospital cholesterol screening survey. *I.J.M.S.* 177-181.
22. Nevalainen, T. J. (2000) Blood chemistry profile of a South Pacific Island population. *New Zealand Medical Journal* 113, 251-253
23. Paşaoğlu H., Muhtaroglu S., Ünal A., Yiğitbaşı T. (1995) The Reference values of apolipoprotein B related with age and sex. *Turk J Med Res* 13(4): 151-153
24. Paşaoğlu H., Yiğitbaşı T., Yücesoy M., Üstdal M. (1992) Sağlıklı Kişilerde HDL-Kolesterol, Apolipoprotein A1 değerlerinin yaş ve cinsiyetle değişimi. *Erciyes Tıp Dergisi* 14(4): 475-479.
25. Hubi W., Schmieder J., Gladrow E., Demant T. (2002) Reference Intervals for Thyroid Hormones on the Architect Analyser. *Clin Chem Lab Med.* 40 (2): 165-166
26. Tanyalçın T., Aslan D., Kurtulmuş Y., Gökalp N., Kumanlioğlu K. (2000) Reference intervals of serum folate and vitamin B12 developed from data of healthy subjects. *Accred Qual Assur* 5: 383-387
27. Hamwi A., Endler G., Rubi K., Wagner O., Endler A.T. (2002) Reference Values for a Heterogeneous Ferritin Assay and Traceability to the 3rd International Recombinant Standard for Ferritin (NIBSC Code 94/572). *Clin Chem Lab Med.* 40 (4): 365-370
28. Sasse, E. A. (1992) Determination of reference intervals in the clinical laboratory using the proposed guideline National Committee for clinical laboratory standards C28-P. *Arch Pathol Lab Med* 116, 710-713.
29. Young DS. (1997) Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests AACC Press Ohio USA.
30. Westgard Quality Cooperation European Biologic Goals and calculated Biologic Allowable Total Errors <http://www.westgard.com/europe.htm> Erişim: 26 Nisan 2003
31. Westgard Quality Cooperation 1999 Biological Variability Data Bank <http://www.westgard.com/biobank1.htm> Erişim: 26 Nisan 2003.
32. Zardo L., Secchiero S., Sciacovelli L., Bonvicini P., Plebani M. (1999) Reference Intervals: Are Interlaboratory Differences Appropriate? *Clin Chem Lab Med.* 37(11/12): 1131-1133.
33. Pathology and laboratory medicine service normal (reference) values. (2002). <http://www.washington.med.va.gov/LAB/Lab-Tests1.htm#CHEMISTRY> Erişim: 26 Nisan 2003
34. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH. (1987) Quantitation of Total Homocysteine, total cysteine, and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography – mass spectrometry. *Anal Biochem*162:185 – 196.
35. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, Cleveland MM, Haddow JE. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic heart disease: meta-analysis of prospective studies *Clin Chem* 1998 44: 2301-2306.
36. Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study *Atherosclerosis* 2002 ; 163 : 377-84.
37. Jenner JL, Ordovas J, Lamon-Fava S, et al. Effects of age, sex, menopausal status on plasma lipoprotein (a) levels: the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993;87:1135-41.
38. Pastore A, Massoud R, Motti C, Russo AL, Fucci G, Cortese C, Federici G. Fully automated assay for total homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, glutathione, cysteamine, and 2-mercaptopyrroline in plasma and urine. *Clin Chem* 1998 44: 825-832.
39. Bersot TP, Palaoğlu KE, Mahley RW.: Managing dislipidemia in Turkey: suggested guidelines for a population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002; 4: 315-322.
40. Mahley RW, Pepin J, Palaoğlu KE, Malloy MJ, Kane JP, Bersot TP.: Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase. High density lipoprotein characterization and gender specific effects of apoprotein e genotype. *J. Lipid Res.* 2000; 41: 1290-1301
41. Gümüşsu N, Gökalp N, Aybek H, Türe M, Akdağ B, Aslan D, Köseoğlu M, Kaptanoğlu B.: Hastaneye Başvuran Bireylerin Laboratuvar Sonuçlarından Referans değerlerinin Hesaplanması. (TBD XIII. Ulusal Biyokimya Kongresi 1996, Antalya) Özet Kitabı 1996:C-468.
42. Westgard Quality Cooperation 1999, MV – Reference Interval Transference <http://www.westgard.com/lesson30.htm> Erişim: 26 Nisan 2003