

40 Yaş ve Üzeri Sağlıklı Türk Bireylerde Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Referans Aralıklarının Belirlenmesi

[Determination of Reference Intervals For Routine Chemistry Assays in Healthy Turkish Individuals Who Are 40 Years of Age or Over]

¹Sedat Motor,
¹Yüksel Koca,
¹Turan Turhan,
²Serpil Erdoğan,
²Gönül Erden
¹Sevilay Sezer,
³Fırat Bulut

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Biyokimya Bölümü

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi III. Biyokimya Bölümü

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Bölümü

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr. Serpil ERDOĞAN

Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Cebeci Merkez Laboratuvarları III. Biyokimya
Bölümü Cebeci/ANKARA
Tel: +90 312 3621487
Fax: +90 312 3623972
E-posta: drsturhan@yahoo.com

Kayıt Tarihi: 23 Eylül 2008; Kabul Tarihi: 20 Şubat 2009

[Received: 23 September 2008; Accepted: 20 February 2009]

Amaç: Laboratuvar verilerini yorumlamada, güvenilir referans aralıklarının önemli bir yeri vardır. Farklı yaş ve cinsiyet grupları arasında, çeşitli testler önemli düzeyde değişim göstermektedir. Bazı rutin biyokimyasal testler, ilerleyen yaşla değişebilmektedir. Klinik laboratuvarlar, genellikle üretici firma tarafından önerilen referans aralıklarını kullanırlar. Bu çalışmada, 40 yaş ve üstü sağlıklı bireylerde 21 biyokimyasal parametrenin referans aralıklarını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Sağlıklı referans bireyler (133 erkek, 133 kadın; yaş: 40-80) anket yöntemiyle seçildi. %95 referans aralıkları parametrik olmayan yöntem ile seçilmiş 21 biyokimya testi için hesaplandı. Üretici firmanın verdiği ve literatürden elde edilen referans aralıkları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Bazı testlerin (Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Albumin, Trigliserid, Yüksek Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol, Alanin Aminotransferaz, Gama Glutamil Transferaz, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Sodyum ve Klorür) referans aralıklarında kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptandı. Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Total Kalsiyum, İyonize Kalsiyum, Total Protein, Aspartat Aminotransferaz, Alanin Aminotransferaz, Alkalen Fosfataz, Gama Glutamil Transferaz, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Sodyum, Potasyum ve Klorür için elde edilen referans aralık değerlerinin üretici firmanın tavsiye ettiği referans aralıklar ile uyumlu olduğu; Albümin ve Lipid profili için elde edilen referans aralıklarının üretici firmanın değerlerinden yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: Yapılacak referans aralık çalışmalarının, hekimlerin kendi popülasyonlarını tanımasında ve hastalarını değerlendirmesinde önemli katkılar sağlayacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Referans aralık, biyokimya testleri, Türk popülasyonu.

Objectives: Reliable reference intervals are important in the interpretation of laboratory data. Several analytes vary notably among different age and gender groups. Some routine biochemical assays may change with increasing age. In this study, we aimed to determine reference intervals for routine chemistry assays in healthy individuals who are 40 years old or over.

Methods: Healthy reference individuals (133 male, 133 female; ages: 40-80) were selected by a questionnaire. The 95% reference intervals were determined by non-parametric method for the selected 21 analytes. The reference values calculated were compared with the reference intervals given by manufacturer and reported from other studies.

Results: Significant differences were observed for the reference intervals of some analytes (Urea, Creatinine, Uric Acid, Albumin, Triglycerides, High density lipoprotein-Cholesterol, Alanine Aminotransferase, Gamma Glutamyl Transferase, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Sodium, Chloride) between males and females. Calculated reference intervals for Urea, Creatinine, Uric Acid, Total Calcium, Ionized Calcium, Total Protein, Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, Alkaline Phosphatase, Gamma Glutamyl Transferase, Total Bilirubin, Direct Bilirubin, Sodium, Potassium and Chloride were similar with the values given by the manufacturer. Reference intervals for Albumin and Lipid profile were observed higher than the values given by the manufacturer.

Conclusion: We suggest that studies determining reference intervals will help clinicians identify and evaluate their own patient populations.

Key Words: Reference interval, clinical chemistry tests, Turkish population

Giriş

Referans aralığı, referans bireylerin oluşturduğu örnek referans dağılımından belli istatistiksel yöntemlerin kullanılması ile elde edilen referans değerlerinin tanımlandığı aralıktır (1).

Referans birey, iyi tanımlanmış kriterlere göre seçilmiş kişidir (1). Referans bireylerin seçiminde çeşitli metodlar (direkt-indirekt, önceden belirleme-sonradan seçme, random-nonrandom) kullanılabilir. Referans değer belirlemede direkt yöntemin kullanılması, Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC-International Federation of Clinical Chemistry) ile görüş birliğine varılan tek yöntemdir (2-4).

Referans aralık belirlenirken hem parametrik hem de nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılabilir (5). Referans aralık belirlemenin gereklilikleri; yeni bir analitik ölçümün yapılmaya başlanması, daha önce referans veya fizyolojik değerleri bilinen bir analitin, farklı veya yeni bir metotla ölçülmeye başlanması ve referans değeri başka laboratuvarlarca (üretici de olabilir) belirlenmiş bir analitin, aynı veya mukayese edilebilir başka metodlarla ölçülmesi durumunda mevcut verinin transferi şeklinde sıralanabilir (6).

Güvenilir referans aralığının belirlenmesi uygun referans bireylerin seçilmesi, bu bireylerin standardize örnek toplama işlemi için hazırlanması, örneklerin toplanması ve analizi, istatistiksel analiz ve sonuçların sunumu aşamalarından oluşur (5).

Referans değerler ve referans aralıklar laboratuvar test sonuçlarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir öneme sahiptirler ve klinisyenlerin sağlıklı ve hastalıklı bireyler arasında bir ayırım yapmasında yardımcı olurlar (7, 8). Ayrıca diagnostik testlerin özgüllüğü ve duyarlılığı referans aralıkların doğrulanması ile yakından ilişkilidir. IFCC ve Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS, yeni adıyla CLSI), her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesini tavsiye etmektedir (1, 9, 10). Ancak, referans aralıklarının belirlenmesinin de, ölçüm yapılan sistemin duyarlılık, seçicilik, kesinlik ve doğruluk gibi analitik kalite parametrelerine bağlı olduğu unutulmamalıdır (11).

Türkiye’de farklı illerde yapılmış referans aralık çalışmaları mevcuttur. Ancak bu çalışmalar, 18-40 yaş grubu bireylerde yapılmıştır (12, 13). Yurtdışından bildirilmiş çalışmalarda, bazı biyokimyasal parametrelerin, ileri yaş bireylerde farklı referans değerlerinin olabileceği bildirilmiştir (14, 15). Yaş ve cinsiyet, referans aralık belirlerken, alt gruplara ayırmada en çok kullanılan kriterdir; birçok analitin düzeyi, farklı yaş ve cinsiyet grupları arasında değişim göstermektedir (2). Biz de bu çalışmada, 40 yaş ve üstü seçilmiş sağlıklı bireylerde, 21 biyokimyasal parametrenin referans aralıklarını belirlemeyi; bu değerlerin üretici firma değerleri ile uyumlu olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Referans Bireyler

Bu araştırma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne Kasım 2004-2006 tarihleri arasında genel kontrol (check-up) amaçlı başvuran sağlıklı bireylerde yapıldı. Anamnez ve fizik muayenede herhangi bir

patolojiye rastlanan ve kan sayımında referans aralık (hemoglobün için kadınlarda 12,3-15,3 g/dL erkeklerde 14,0-17,5 g/dL; beyaz küre için 4,4-11,3 K/UL) dışında sonucu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma için hastanenin etik kurulundan onay alındı. Referans grubu, 40 yaş üstü 133’ü erkek ve 133’ü kadın toplam 266 bireyden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı. Referans bireylerin seçiminde, NCCLS C28-A standardı önerilerine göre anket formu hazırlandı (Şekil 1). Analitlerin düzeylerini etkileyebilecek olan faktörler dışlama kriteri olarak uygulandı. Günde 1 paketten fazla sigara içen 3 erkek çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 133 kadından 21’i ve 133 erkekte 32’si günde 1 paketten az olmak üzere sigara kullanıyordu. Glukoz, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Alkalin Fosfat (ALP), Total Kolesterol, Yüksek dansiteli lipoprotein-Kolesterol (HDL-Kolesterol), Trigliserid düzeylerini etkilediği bilinen hormon replasman tedavisi alan, antidepresan, steroid ve anti-asit kullanan 8 kadın, 2 erkek çalışma dışı bırakıldı.

Örneklerin Toplanması

Kan örnekleri, sabah saat 08:00-11:00 arasında, 12-14 saatlik açlıktan sonra toplandı. Kan örnekleri hasta oturur pozisyonda iken, vakumlu kırmızı kapaklı, jelsiz biyokimya tüplerine (Vacutainer, Becton Dickinson, Plymouth, UK) turnike uygulanarak, en fazla 30 saniyelik süre içinde alındı. Örnekler, oda sıcaklığında 20 dakika bekletildikten sonra, 1500 g’de soğutmalı olmayan santrifüj cihazı ile 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve en geç 2 saat içinde analiz edildi. 21 biyokimyasal analiz çalışıldı. Bunlar: Glukoz, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Total Kalsiyum, İyonize Kalsiyum, Total Protein, Albumin, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-Kolesterol, Düşük dansiteli lipoprotein-Kolesterol (LDL-Kolesterol), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), ALP, Gama Glutamil Transferaz (GGT), Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Sodyum (Na), Potasyum (K), Klorür (Cl)’dü.

Biyokimyasal Analitler ve Analitik Sistem

Abbott Aeroset (Abbott-USA) otoanalizörü kullanılarak 21 kan biyokimyası analiti; Glukoz (Hekzokinaz yöntemi), Üre (Üreaz Yöntemi), Kreatinin (Alkalin Pikrat-Jaffe Yöntemi), Ürik Asit (Ürikaz, kolorimetrik yöntem), Total Kalsiyum (Arsenazo III-Boya bağlama), İyonize Kalsiyum $\left[\frac{((720 \times \text{Total Kalsiyum})/4) - (10 \times \text{Total Protein})}{(100 \times \text{Total Protein}) + 720} \right] \times 4$ formülü ile hesaplandı, Total Protein (Biüret Yöntemi), Albumin (Bromoresol Green-Boya bağlama), Total Kolesterol (Cholesterol oxidase, esterase, peroxidase), Trigliserit (Enzimatik Yöntem-GPO), HDL-Kolesterol (Kolorimetrik eliminasyon), LDL-Kolesterol (Friedewald Formülü), AST (UV without PP), ALT (UV without PP), ALP (p-NNP), GGT (γ -glutamil-karboksi-nitroanilid), Total Bilirubin (Diazotization), Direkt Bilirubin (Diazotization), Sodyum (ISE indirect), Potasyum (ISE indirect) ve Klorür (ISE

Şekil 1. Referans Aralık Analizi 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)

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) (HAFİF) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

AKTİVİTENİN DERECESİ? (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 SIKLIKTA?

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

EĞER EVET İSE NE? SÜRESİ:

SİGARA KULLANIYOR MUSUNUZ? (E) (H)

EĞER EVET İSE 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 MISINIZ? (E) (H)

EĞER EVET İSE NEDEN VE NE SIKLIKTA?

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 KİM VE SİZE YAKINLIĞI?

SON GÜNLERDE ASPİRİN YA DA 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 HANGİSİ VE ALDIĞINIZ İLAÇLAR? NE ZAMAN?

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

EĞER EVET İSE NE? NE ZAMAN?

DİYETE YÖNELİK İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ? (E) (H)

EĞER EVET İSE 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 TARİHİ NEDİR?

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIYOR MUSUNUZ? (E) (H)

EĞER EVET İSE HANGİSİ?

indirect) çalışıldı. Tüm analitler, orijinal (Abbott Clinical Chemistry) kitlerle çalışıldı.

Kalibratörler ve Kontroller

Glukoz, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Total Kalsiyum, Total Protein, Albumin, Total Kolesterol, Trigliserit için "Abbott Clinical Chemistry Multiconstituent Calibrator", Bilirubin için "Abbott Clinical Chemistry Bilirubin Calibrator", HDL-Kolesterol için "Abbott Clinical Chemistry HDL Cholesterol Calibrator", Na, K, Cl için "Abbott Clinical Chemistry ICT Calibrator" kullanıldı. Enzimlerin kalibrasyonu için, molar absorbtivite katsayısı, oluşabilecek interferansı elimine etmek amacıyla da reaktif körü kullanıldı.

Biyokimyasal parametreler için, iki düzeyli (BIO-RAD, Lyphocheck Assayed Chemistry Control Levels 1, 2) kontrol serumları ile iç kalite kontrol çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik işlemleri için, SPSS 13.0 (Statistical Packages for Social Sciences) programından yararlanıldı. Veriler, cinsiyete göre alt gruplara ayrıldı. Referans değerlerinin histogramları çizildi, veri dağılımı görsel olarak incelendi. Dixon D/R 1:3 kuralına göre aşırı uç değerler belirlendi (D= En uç değer-Yanındaki değer, R= Tüm veriler arasındaki aralık değer, D/R > 0,33 ise değer hesaba katılmadı. Referans aralık hesabında parametrik olmayan yöntem kullanıldı). Uç değerler çıkarıldı. Non-parametrik sistemle (yüzde tahmini yöntemi) referans aralık alt ve üst düzeyleri hesaplandı. Burada dağılımın %95'ini içine alan yani %2,5 ile %97,5'e karşılık gelen noktaları arandı, ilgili formüller aşağıda verilmektedir:

Alt değer= $0,025 \times (n+1)$

Üst değer= $0,975 \times (n+1)$

'n' veri sayısını belirtmektedir. Öncelikle veriler en küçük değerden başlayarak büyüklüklerine göre sıralandı; yukarıdaki sonuçlar ise sıra numarasına karşılık gelmek üzere alındı.

Cinsiyetler arasındaki fark incelendi, normal dağılım gösteren analitlere Student t-testi, normal dağılmayanlara da "Mann-Whitney U testi" uygulandı.

Tanımlayıcı istatistik ölçütleri hesaplandı (aritmetik ortalama, medyan, standart sapma, minimum değer, maksimum değer, 2,5 ve 97,5 yüzdellik değerleri).

Bulgular

Referans grubunu oluşturan, 40 yaş üstü, 133'ü erkek ve 133'ü kadın olmak üzere toplam 266 bireyin, yaşlarına ait istatistiksel veriler Tablo 1'de verildi.

Tüm parametrelerin kalite kontrol serumlarının gün içi ve günler arası değişkenlikleri Tablo 2'de gözlenmektedir.

D/R kuralına göre, erkek referans aralık verilerinden, Glukoz (n=1; 289 mg/dL), Total Kolesterol (n=1; 311 mg/dL), Trigliserit (n=6; 678 mg/dL, 529 mg/dL, 356 mg/dL, 332 mg/dL, 330 mg/dL, 314 mg/dL), HDL-Kolesterol (n=1; 138 mg/dL), Sodyum (n=1; 152 mg/dL) uç değer olarak belirlenirken; kadın referans aralık verilerinden ise Total Kolesterol (n=1; 342 mg/dL), Trigliserit (n=4; 365 mg/dL, 344 mg/dL, 336 mg/dL, 313 mg/dL), ALT (n=1; 102 U/L), GGT (n=2; 180 U/L, 165 U/L) uç değerler olarak saptandı ve çalışmaya alınmadı. LDL-Kolesterol hesaplama parametresi olduğu için Trigliserit ve Total Kolesterol'e bağlı olarak erkek referans aralık verilerinden n=4; 83 mg/dL, 131 mg/dL, 92 mg/dL, 129 mg/dL atıldı. Kadın referans aralık verilerinden n=5; 253 mg/dL, 131 mg/dL, 102 mg/dL, 158 mg/dL, 92 mg/dL atıldı. Referans bireylere ait analitlerin sonuçları, istatistiksel olarak incelendiğinde, Glukoz, Total Kalsiyum, İyonize Kalsiyum, Total Protein, Total Kolesterol, LDL-Kolesterol, AST, ALP ve Potasyum'a ait sonuçlarda, kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu parametrelere ait referans aralık hesaplaması, tüm populasyon üzerinden yapıldı. Üre (p<0,001), Kreatinin (p<0,001), Ürik Asit (p<0,001), Albumin (p=0,004), Trigliserid (p=0,011), HDL-Kolesterol (p<0,001), ALT (p<0,001), GGT (p<0,001), Total Bilirubin (p<0,001), Direkt Bilirubin (p<0,001), Sodyum (p=0,003) ve Klorür (p=0,023)'a ait sonuçlarda kadın ve erkekler arasında anlamlı fark saptandı. Bu parametrelere ait referans aralık hesaplamaları, kadın ve erkek bireyler olarak ayrı ayrı yapıldı (Tablo 3). Üretici firmanın verdiği referans aralıkları ile, hesapladığımız referans aralıkları karşılaştırıldığında, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Total Kalsiyum, İyonize Kalsiyum, Total Protein, AST, ALT, ALP, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin Sodyum, Potasyum ve Klorür'ün üretici firma tarafından tavsiye edilen referans aralıkları ile uyumlu olduğu tespit edildi. Albümin ve Lipid profili için elde edilen referans aralıklarının üretici firmanın değerlerinden yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 1. Referans Bireylerin Yaş İstatistikleri

Paremetre	Kadın (n=133)	Erkek (n=133)
Ortalama	50,06	51,74
Standart sapma	8,21	8,52
Minimum	40	40
Maksimum	80	74
Ortanca	50	51
Toplam	133	133

Tablo 2. Testlerin Analitik Performansları

Analitler (Birim)	Firmanın Verdiği Değerler			Laboratuvarında Elde Edilen Değerler					
				Gün İçi Değişkenlik			Günler Arası Değişkenlik		
	Düzyey	Alt-Üst değer	x	x	SD	% CV	x	SD	% CV
Glukoz (mg/dL)	1	76,4-106	91	89,6	0,5	0,56	86,3	1,3	1,54
	2	249-344	296	297,6	2,2	0,73	293,9	4,3	1,47
Üre (mg/dL)	1	28,46-44,3	36,38	36,1	0,2	0,67	34,1	0,8	2,29
	2	79,82-125	102,3	103,6	0,4	0,41	100,6	1,7	1,7
Kreatinin (mg/dL)	1	1,57-2,46	2,02	2,03	0,033	1,63	2,05	0,039	1,91
	2	4,81-7,52	6,07	6,1	0,139	2,27	6,11	0,097	1,58
Ürik asit (mg/dL)	1	4,06-5,38	4,72	4,75	0,156	3,28	4,56	0,154	3,37
	2	7,67-10,2	8,92	9,08	0,095	1,04	8,87	0,166	1,88
Total Ca (mg/dL)	1	7,67-9,56	8,62	8,89	0,137	1,54	9,15	0,6	6,52
	2	10,1-12,6	11,4	11,81	0,198	1,67	12	0,61	5,14
Total Protein (g/L)	1	58,4-72,9	65,7	67,9	0,4	0,52	65,7	0,8	1,23
	2	36,3-45,3	40,8	42,8	0,3	0,59	43	0,7	1,56
Albumin (g/L)	1	33,6-53,6	43,6	44,1	0,4	0,80	43,3	0,3	0,8
	2	22,2-35,5	28,9	29,2	0,3	1,07	28,2	0,2	0,77
Total Kolesterol (mg/dL)	1	229-303	266	271,7	0,6	0,22	265	2	0,8
	2	90-119	105	103,7	0	0,05	100	1,1	1,1
Trigliserit (mg/dL)	1	140-202	171	173,7	0,8	0,48	173	3,8	2,21
	2	65-93,6	79,3	82,2	1,3	1,52	80	2,4	3,03
HDL-Kolesterol (mg/dL)	1	50,8-76,2	63,5	67,1	0,3	0,43	65	1	1,51
	2	22-33	27,5	27	0,1	0,46	27	0,5	1,81
AST (U/L)	1	30,8-49,2	40	40,6	0,8	1,92	39	0,6	1,44
	2	138-221	180	184	0,2	0,09	180	1,3	0,74
ALT (U/L)	1	26,6-42,4	34,5	33,4	1,8	5,36	33	2,3	6,9
	2	73,5-117	95,5	95,2	0,8	0,82	92	2,4	2,6
ALP (U/L)	1	74,5-124	99,3	102,5	1,6	1,51	105	20,5	23,4
	2	308-513	410	417,3	8,2	1,97	416	20,3	4,9
GGT (U/L)	1	50,6-79,1	64,8	63,2	0,2	0,3	62	0,7	1,06
	2	126-197	161	158,5	0,8	0,53	155	1,5	1
Total Bilirubin (mg/dL)	1	0,331-1,13	0,731	0,717	0,015	2,07	0,731	0,015	2,11
	2	3,22-5,48	4,35	4,287	0,008	0,2	4,376	0,111	2,55
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1	0,394-0,591	0,493	0,495	0,005	1,08	0,505	0,014	2,85
	2	1,72-2,58	2,15	2,101	0,004	0,18	2,085	0,041	1,98
Na (mmol/L)	1	136-154	145	145,4	0,7	0,49	144,6	0,9	0,6
	2	120-136	128	127,4	0,6	0,47	126,4	1,2	0,96
K (mmol/L)	1	3,34-4	3,67	3,539	0,042	1,19	3,652	0,034	0,93
	2	5,57-6,67	6,12	6,034	0,074	1,23	6,055	0,082	1,36
Cl (mmol/L)	1	88,6-106	97,3	96,5	0,4	0,42	97,3	0,5	0,55
	2	77,7-93	85,3	84,4	0,4	0,49	84,4	0,7	0,88

(x: Aritmetik ortalama SD: Standart sapma CV: Varyasyon katsayısı)

Tablo 3. Referans Bireyler ile Saptanan Referans Aralıkları

ANALİTLER (BİRİMLER)	Cinsiyet	n	Bulunan Referans Aralık	%90 GA Alt sınır	%90 GA Üst sınır	Hazır Kit Üreten Firma Referans Aralık
Glukoz (mg/dL)	K+E	265	69-124	67-71	122-126	70-115
Üre (mg/dL)	K	133	14-52	12,7-15,2	50,7-53,2	10-50
	E	133	20-51	18,8-21,1	49,8-52,1	
Kreatinin (mg/dL)	K	133	0,61-1,02	0,59-0,62	1-1,03	0,6-1,3
	E	133	0,79-1,46	0,76-0,81	1,43-1,48	
Ürik asit (mg/dL)	K	133	2-7	1,83-2,16	6,83-7,16	2-8
	E	133	3-8	2,8-3,19	7,8-8,19	
Total Ca(mg/dL)	K+E	266	8,3-10,2	8,25-8,34	10,15-10,24	8,4-10,6
İ.Ca (mg/dL)	K+E	266	4,1-4,9	3,62-4,57	4,42-5,37	4,2-5,2
Total Protein (g/L)	K+E	266	65-87	64,5-65,5	86,5-87,5	64-83
Albumin (g/L)	K	133	43-54	42,5-43,4	53,5-54,4	35-54
	E	133	43-55	42,5-43,4	54,5-55,4	
TotalKolesterol (mg/dL)	K+E	264	130-279	126-134	275-282	112-200
Trigliserid (mg/dL)	K	129	42-271	33-50	262-279	50-179
	E	127	38-277	28-47	267-286	
HDL-Kolesterol (mg/dL)	K	130	34-74	32-35	72-75	28-75
	E	132	27-64	25-28	62-65	
LDL-Kolesterol (mg/dL)	K+E	254	61-192	59-62	190-194	0-160
AST (U/L)	K+E	266	12-35	11,3-12,6	34,3-35,6	5-34
ALT (U/L)	K	132	6-50	4,4-7,5	48,4-51,5	0-55
	E	133	9-64	7,1-10,8	62,1-65,8	
ALP (U/L)	K+E	266	43-136	40,7-45,2	133-138	40-150
GGT (U/L)	K	131	8-68	6-10	66-70	5-64
	E	133	13-79	10-15	76-81	
Total Bilirubin (mg/dL)	K	133	0,24-1,32	0,2-0,27	1,28-1,35	0,2-1,2
	E	133	0,31-1,71	0,21-0,4	1,61-1,80	
Direkt Bilirubin (mg/dL)	K	133	0,09-0,4	0,07-0,10	0,38-0,41	0-0,4
	E	133	0,1-0,56	0,08-0,11	0,54-0,57	
Na (mmol/L)	K	133	136-145	135-136	144-145	135-145
	E	132	138-147	137-138	146-147	
K (mmol/L)	K+E	266	3,6-5	3,5-3,6	4,9-5,0	3,5-5,5
Cl (mmol/L)	K	133	101-111	100-101	110-111	98-110
	E	133	101-110	100-101	109-110	

K: Kadın; E: Erkek; GA: Güven aralığı

Tartışma

Referans aralığı tanımı; 'Klinik Tanı Laboratuvarları'nın mukayeseye dayanan testleri için, sağlıklı toplumdaki elde edilen 'sağlıklı olmakla ilişkili' değer aralığının, gerekli en az düzeydeki şartları sağlayacak tarzda güvenli ve kullanışlı olacak şekilde belirlenmesi olarak yapılabilir. Her laboratuvarın, kendi normal referans aralığını belirlemesine veya en azından kullandığı kitin tavsiye ettiği referans aralığının geçerliliğini teyit etmesine ihtiyaç vardır (6).

İlerleyen yaşla birlikte, birçok rutin biyokimyasal parametrenin konsantrasyonu değişebilmektedir (14). Literatürde referans aralık saptanması ile ilgili değişik çalışmalar vardır; ancak 40 ve üzeri yaşlarda yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır (14, 16, 17). Biz bu çalışmada 40 yaş ve üzeri sağlıklı Türk bireylerde rutin biyokimyasal parametrelerin referans aralıklarını değerlendirdik.

Bu çalışmada, klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılan tetkikler olan biyokimya analizleri (Glukoz, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Total Kalsiyum, İyonize Kalsiyum, Total Protein, Albumin, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, AST, ALT, ALP, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Sodyum, Potasyum, Klorür) için referans aralıkları tespit edilerek 40 yaş üstü için klinik karar verilmesine yardımcı olmak hedeflenmiştir.

Referans bireylerin verilerini toplarken, laboratuvarımıza ait internal kalite kontrol çalışmalarına devam edilmiştir. İnternal kalite kontrol sonuçları (Tablo 2) incelendiğinde gün içi ve günler arası verilerin ortalamalarının üretici firmanın değerleriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

Serum Potasyum değerlerinin incelendiği bir referans aralık çalışması, hem hospitalize edilmiş 'sağlıklı' hasta grubunda hem de öğrencilerden oluşan grupta, kadınlarda erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük değerler elde etmiştir (18). 82 yaş üstü bireyler üzerinde yapılan bir araştırma, Kreatinin, Ürik Asit, Homosistein, GGT, Kolesterol, HDL-Kolesterol, Serbest Tiroksin (T_4) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) testleri için, cinsiyetler arası farklılık olduğunu saptarken, Üre, Potasyum, Sodyum, Kalsiyum, Albumin, Kobalamin ve Folat testlerinde, her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (14).

Bu çalışmada, üretici firmanın verdiği referans aralıkları ile hesapladığımız referans aralıkları karşılaştırıldığında Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Total Kalsiyum, İyonize Kalsiyum, Total Protein, AST, ALT, ALP, GGT, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin Sodyum, Potasyum ve Klorür'ün, üretici firma tarafından tavsiye edilen referans aralıkları ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Albumin ve lipid profili için elde edilen referans aralıklarının, üretici firmanın değerlerinden yüksek olduğu görülmüştür. Lipid profilindeki yüksekliğin, yaş aralığının yüksek oluşu ve kişilerin beslenme alışkanlıkları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (5, 19). Ülkemizde iki farklı ilde, Enli ve ark (13) ile Özarda İlçöl ve Aslan (12)

tarafından, 18-40 yaş arası bireylerde yapılan benzer iki çalışmada da lipid profili yüksek bulunurken, albumin düzeyleri firma aralıkları ile uyumlu bulunmuştur.

Yurtdışında yapılmış iki ayrı çalışmada (15, 20), 60-90 yaş arası bireylerde karaciğer fonksiyonlarını gösteren, bilirubin ve karaciğer enzim değerlerinin iyi korunduğu, elektrolitlerin normal veya minimal düşük olduğu, böbrek fonksiyon testlerinden de sadece Üre düzeylerinde biraz yükseklik olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, üre konsantrasyonunun yüksek oluşunu da bu yaş grubunda az sıvı tüketilmesine bağlamışlardır (15, 20). Bizim referans aralığımız kullanıldığında ve firmanın referans aralığı kullanıldığında dışarıda kalan deneklerin yüzdesi Tablo 4'te gösterilmiştir. Albumin testinin hem kadın hem de erkek referans aralıklarında, GGT ve Total Bilirubin testlerinin erkek referans aralıklarında klinik kullanım açısından belirgin farkların oluşabileceği görülmüştür.

Bursa'da Özarda İlçöl ve Aslan tarafından 18-40 yaş grubu bireylerde yapılmış bir referans aralık çalışmasında, ALP, ALT, Apolipoprotein (Apo) A_1 , AST, Direkt Bilirubin, Total Bilirubin, Kreatin Kinaz (CK), Demir, Ferritin, Folat, GGT, HDL-Kolesterol, Homosistein, Kalsiyum, Kreatinin, Seruloplazmin, Serbest triiyodotironin (T_3), Trigliserid, Transferrin, Üre, Ürik Asit ve Vitamin B_{12} parametrelerinin, cinsiyete bağlı olarak farklı referans değerler verdiği; Albumin, Amilaz, Apo B, CK-MB, Demir Bağlama Kapasitesi, Fosfor, Glukoz, Klorür, Total Kolesterol, Laktat Dehidrogenaz, Lipoprotein (a), Magnezyum, Potasyum, Total Protein, Sodyum, Total T_3 , Total T_4 , Serbest T_4 ve TSH parametrelerinin ise, her iki cinsiyet için ortak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (12). Bu çalışmada ise Glukoz, Total Kalsiyum, İyonize Kalsiyum, Total Protein, Total Kolesterol, LDL-Kolesterol, AST, ALP ve Potasyum'da kadın ve erkeklere ait sonuçlar arasında anlamlı fark saptanmamış ve referans aralık hesaplaması tüm popülasyon üzerinden yapılmıştır. Diğer testlere ait sonuçlarda, kadın ve erkekler arasında referans aralıkları açısından anlamlı fark saptanmıştır. Bu parametrelere ait referans aralık hesaplamaları kadın ve erkek bireyler olarak ayrı ayrı yapılmıştır.

Özarda İlçöl ve Aslan'ın (12), Enli ve arkadaşlarının (13) ve bizim çalışmamızın ölçüm yöntemleri, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Total Kalsiyum, Total Protein, Albumin, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Sodyum ve Potasyum için aynı idi. Bizim çalışmamız, bu iki çalışma (12, 13) ile karşılaştırıldığında (Tablo 5), Glukozun referans aralığının üst sınırı bizim çalışmamızda, Özarda İlçöl ve Aslan'ın çalışmasına göre yaklaşık olarak %18 oranında daha yüksek bulunmuştur. Ürenin referans aralığı, hem üst, hem de alt sınır açısından bizim çalışmamızda Özarda İlçöl ve Aslan'ın çalışmasına göre hem kadın, hem de erkeklerde daha yüksek bulunmuştur. Ürenin referans aralığı açısından bizim çalışmamızda Enli ve arkadaşlarının çalışmasına göre kadınlarda üst sınır, er-

Tablo 4. Bizim referans aralığımız kullanıldığında ve firmanın referans aralığı kullanıldığında dışarıda kalan deneklerin yüzdesi

ANALİTLER (Birim)	KADIN (%)		ERKEK (%)		ORTAK (%)	
	Bizim sonuçlarımız	Firmanın sonuçları	Bizim sonuçlarımız	Firmanın sonuçları	Bizim sonuçlarımız	Firmanın sonuçları
Glukoz (mg/dL)	-	-	-	-	5,15	6,92
Üre (mg/dL)	3,01	2,25	2,25	3,75	-	-
Kreatinin (mg/dL)	3,01	1,12	3,76	3,75	-	-
Ürik asit (mg/dL)	3,01	2,25	6,01	5,26	-	-
Total Ca (mg/dL)	-	-	-	-	3,01	2,63
İ. Ca (mg/dL)	-	-	-	-	5,26	5,64
Total Protein (g/L)	-	-	-	-	5,63	6,14
Albumin (g/L)	3,00	6,25	3,00	6,01	-	-
Total Kolesterol (mg/dL)	-	-	-	-	4,13	44,73
Trigliserid (mg/dL)	3,87	17,8	4,72	27,5	-	-
HDL-Kolesterol (mg/dL)	4,07	1,53	3,03	6,54	-	-
LDL-Kolesterol (mg/dL)	-	-	-	-	4,20	10,31
AST (U/L)	-	-	-	-	4,13	3,01
ALT (U/L)	3,78	2,51	4,51	3,75	-	-
ALP (U/L)	-	-	-	-	4,51	2,63
GGT (U/L)	2,29	3,05	3,00	6,26	-	-
Total Bilirubin (mg/dL)	4,51	3,00	3,78	13,5	-	-
Direkt Bilirubin (mg/dL)	1,50	1,11	2,25	6,01	-	-
Na (mmol/L)	3,00	2,25	1,51	3,78	-	-
K (mmol/L)	-	-	-	-	2,64	1,69
Cl (mmol/L)	2,55	3,76	3,00	2,25	-	-

keklerde alt sınır daha yüksek bulunmuştur. Kreatininin referans aralığı incelendiğinde bizim çalışmamızda Enli ve arkadaşlarının çalışmasına göre kadınlarda üst sınır daha düşük; Özarda İlçöl ve Aslan'ın çalışmasına göre kadınlarda alt sınır daha yüksek bulunmuştur. Ürik Asitin referans aralığı, kadınlarda hem üst hem de alt sınır açısından bizim çalışmamızda, Özarda İlçöl ve Aslan'ın çalışmasına göre daha yüksek bulunmuştur. Total Kolesterolün referans aralığı, alt ve üst sınır açısından hem

Özarda İlçöl ve Aslan'ın, hem de Enli ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek bulunmuştur. Trigliseridin referans aralığı ise, sadece kadınlarda alt ve üst sınır açısından, hem Özarda İlçöl ve Aslan'ın, hem de Enli ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek bulunmuştur. Karaciğer enzimlerinde de, GGT'nin erkeklere ait referans aralığının üst ve alt sınırında daha bariz olmak üzere bizim çalışmamıza kıyasla daha farklı değerler elde edilmiştir.

Tablo 5. Ülkemizde yapılan referans aralık çalışmalarının bulgularının karşılaştırılması

Analitler (Birim)	Bizim Çalışmamız			Özarda İçöl ve Aslan (11)			Enli ve ark (12)		
	Cinsiyet	n	R.Aralık	Cinsiyet	n	R.Aralık	Cinsiyet	n	R.Aralık
Glukoz (mg/dL)	K+E	265	69-124	K+E	328	64-101	K+E	259	70-126
Üre (mg/dL)	K	133	14-52	K	185	12-37	K	128	13-41*
	E	133	20-51	E	129	16-41	E	131	17-49*
Kreatinin (mg/dL)	K	133	0,61-1,02	K	185	0,4-1,0	K	128	0,7-1,3
	E	133	0,79-1,46	E	143	0,6-1,2	E	130	0,9-1,6
Ürik asit (mg/dL)	K	133	2-7	K	185	1,1-4,2	K	128	2,5-6,0
	E	133	3-8	E	125	2,8-6,0	E	131	3,1-8,2
Total Ca (mg/dL)	K+E	266	8,3-10,2	K	185	8,7-10,5	-	-	-
				E	143	8,8-10,4			
Total Protein (g/L)	K+E	266	65-87	K+E	328	61-80**	-	-	-
Albumin (g/L)	K	133	43-54	K+E	328	37-51**	-	-	-
	E	133	43-55						
Total Kolesterol (mg/dL)	K+E	264	130-279	K+E	328	102-256	K+E	259	111-243
Trigliserid (mg/dL)	K	129	42-271	K	168	24-220	K	128	36-173
	E	127	38-277	E	143	35-299	E	131	40-216
HDL-Kolesterol (mg/dL)	K	130	34-74	K	136	31-65	K	128	35-83
	E	132	27-64	E	143	30-54	E	131	28-67
LDL-Kolesterol (mg/dL)	K+E	254	61-192	-	-	-	K+E	259	41-176
AST (U/L)	K+E	266	12-35	K	184	9-32	-	-	-
				E	143	10-45			
ALT (U/L)	K	132	6-50	K	185	6-26	-	-	-
	E	133	9-64	E	142	8-45			
ALP (U/L)	K+E	266	43-136	K	168	51-141	K	128	31-120
				E	142	64-176	E	131	36-129
GGT (U/L)	K	131	8-68	K	185	6-26	-	-	-
	E	133	13-79	E	125	7-34			
Total Bilirubin (mg/dL)	K	133	0,24-1,32	K	185	0,2-1,1	-	-	-
	E	133	0,31-1,71	E	143	0,3-1,5			
Direkt Bilirubin (mg/dL)	K	133	0,09-0,4	K	185	0,1-0,4	-	-	-
	E	133	0,1-0,56	E	143	0,1-0,6			
Na (mmol/L)	K	133	136-145	K+E	328	133-151	-	-	-
	E	132	138-147						
K (mmol/L)	K+E	266	3,6-5	K+E	311	3,4-5,0	-	-	-
Cl (mmol/L)	K	133	101-111	K+E	328	97-108	-	-	-
	E	133	101-110						

K: Kadın; E: Erkek; R.Aralık: Referans Aralık

* Makaledeki veriler, Üre değerini elde etmek için dönüşüm katsayısı olan 2,14 ile çarpılarak alınmıştır.

** Makaledeki veriler, birim dönüşümleri yapılarak alınmıştır.

Referans aralık çalışması yapmanın sınırlayıcı yönlerinden bazıları yeterli sayıda sağlıklı birey bulmanın zorluğu ve maliyetin yüksek olmasıdır. Bu nedenle de her laboratuvar tarafından hesaplanamamaktadır. Türk popülasyonunda, 40 biyokimya analiti için 18-45 yaş arasındaki bireylerde Özarda İlçöl ve Aslan tarafından yapılmış indirekt referans aralık çalışmasında, pratik ve ucuz olması bakımından laboratuvar verilerinden referans aralık hesaplanabileceği bildirilmektedir (7).

Bu çalışmaların, kendi hasta popülasyonlarını tanıması yönünden hekimlere önemli katkılar sağlayacağını düşünüyoruz. Bunun sonucu olarak, testler klinik yararlanım açısından daha faydalı kullanılacaktır. Referans aralıklarının hesaplanmasından hem laboratuvarlarımız, hem ekonomimiz, hem de ülkemiz önemli kazançlar sağlayacaktır.

Bu çalışmanın sınırlılığı, referans bireylerin yaş dağılımlarının homojen olmaması idi. 60-80 yaş arası sağlıklı birey bulmakta yaşanan güçlük bu probleme neden olmuştur. Ayrıca sağlıklı birey bulunamadığı için 80 yaş üstü bireyler çalışmaya dahil edilememiştir. Çalışmamızdaki bu sınırlama göz önünde bulundurulacak, 60 yaş üstü sağlıklı birey sayısının daha yüksek olduğu gruplarda yapılacak referans aralık çalışmaları, bu konu hakkında daha net bilgiler edinilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak; her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi gerektiği vurgulanmaktadır; ancak referans aralıklarının oluşturulması zaman alıcıdır ve geniş bir sağlıklı popülasyona ihtiyaç duyulması nedeniyle zordur. Dolayısıyla bazı çalışmalarda pratik ve ucuz olması nedeni ile mevcut laboratuvar verilerinin kullanılabilmesi bildirilmiştir (7, 21-23). Bu yöntemin, en azından kullanılan kitin tavsiye ettiği referans aralığının geçerliliğini teyit etme (6) açısından yararlı olacaktır.

Referans aralık tespitinin zorluğu nedeniyle daha küçük laboratuvarların da kullanabileceği yeni modellerin geliştirilmesi gerektiği kanısındayız. Literatürde de bölgesel farklılıkların ve biyolojik varyasyonların standardize edilebilmesi için çalışmaların çok merkezli yapılmasının uygun olacağı yönünde yayınlara rastlanmaktadır (24- 28).

Kaynaklar

- [1] National Committee for Clinical Laboratory Standards. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; proposed guideline. NCCLS Document C28-A. Villanova, PA. NCCLS; 1995.
- [2] Solberg HE. (2005) Establishment and use of reference values. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (Derleyenler: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE), s. 425-48, Elsevier Saunders.
- [3] International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. (1987) Approved recommendation on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 25:337-42.
- [4] International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. (1987) Approved recommendation on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 25:639-44.
- [5] Solberg HE. (2004) The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. Clin Chem Lab Med 42:710-14.
- [6] Laleli Y. (2003) Referans kavramı, ulusal referans politikası ve hasta verilerinin kullanımı. Turk J Biochem 28 (4): 225-7.
- [7] Ozarda İlçöl Y and Aslan D. (2006) Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. Clin Chem Lab Med 44(7): 867-76.
- [8] Djemli A, Vliet GV, Belgoudi J, Lambert M, Devlin EE. (2004) Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. Clin Biochem 37: 328-30.
- [9] Solberg HE. (1987) International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 25: 337-42.
- [10] Solberg HE. (1987) International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 5: statistical treatment of collected reference values. J Clin Chem Clin Biochem 25:645-56.
- [11] Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, Sabri O, Matthes G, Thierry J. (2005) New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. Clin Chem 51:1480-6.
- [12] Özarda İlçöl Y, Aslan D. (2004) Bursa ilinde sağlıklı bireylerde kan biyokimyası profili referans aralıklarının saptanması. Türk Biyokimya Dergisi. 29 (2):183-92.
- [13] Enli Y, Aslan D, Akalın N, Aydın Y, Can Yılmaztürk G, Göçhan İ, Tekintürk S, Demir S. (2003) Denizli'de yaşayan 18-40 yaş arası bireylerde farklı yöntemlerle referans aralıklarının saptanması. Türk Biyokimya Dergisi. 28: 228-45.
- [14] Nilsson SE, Evrin PE, Tryding N, Berg S, McClearn G, Johansson B. (2003) Biochemical values in persons older than 82 years of age: report from a population-based study of twins. Scand J Clin Lab Invest 63: 1-14.
- [15] Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. (1992) Laboratory values in fit aging individuals-sexagenarians through centenarians. Clin Chem 38: 1167-85.
- [16] Hershman JM, Pekary AE, Berg L, Solomon DH, Sawin CT. (1993) Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. J Am Geriatr Soc 41: 823-28.
- [17] Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A. (1993) Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. J Clin Endocrinol Metab 77: 1130-34.
- [18] Djurhuus MS, Rohold A, Vadstrup S, Hyltoft Petersen P, Uldall A. (1992) Reference intervals based on hospitalized 'healthy' patients and medical students in relation to analytical bias for serum potassium. Scand J Clin Lab Invest 52: 305-12.
- [19] Kaplan LA, Naito HK, Pesce AJ. (2003) Classifications and descriptions of proteins, lipids, and carbohydrates. Clinical Chemistry, Theory, Analysis, Correlation (Derleyenler: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC), s. 1030-35, Mosby, St. Louis, Missouri.
- [20] Landahl S, Jagenburg R, Svanborg A. (1981) Blood components in a 70-year-old population. Clin Chim Acta 112: 301-14.
- [21] Kouri T, Kairisto V. (1994) Reference intervals developed from data for hospitalized patients: Computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. Clin Chem 40: 2209-15.

- [22] Laleli Y, Akbay A. (2000) Referans aralık analizi. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. (Derleyenler: Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ), s. 124-37. Mart Matbaacılık.
- [23] Ferre-Masferrer M, Fuentes-Arderiu X, Puchal-Ane R. (1999) Indirect reference limits estimated from patients' results by three mathematical procedures. *Clin Chim Acta* 279: 97-105.
- [24] Rustad P, Felding P, Lahti A. (2004) Proposal for guidelines to establish common biological reference intervals in large geographical areas for biochemical quantities measured frequently in serum and plasma. *Clin Chem Lab Med* 42: 783-91.
- [25] Fuentes-Arderiu X, Mas-Serra R, Aluma-Trullas A, Marti-Marcet MI, Dot-Bach D. (2004) Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. *Clin Chem Lab Med* 42: 778-82.
- [26] Lahti A, Petersen PH, Boyd JC, Fraser CG, Jorgensen N. (2002) Objective criteria for partitioning gaussian-distributed reference values into subgroups. *Clin Chem* 48(2): 338-52.
- [27] Lahti A, Petersen PH, Boyd JC, Rustad P, Laake P, Solberg HE. (2004) Partitioning of nongaussian-distributed biochemical reference data into subgroups. *Clin Chem* 50(5): 891-900.
- [28] Goldschmidt HM. (2004) The NEXUS vision: an alternative to the reference value concept. *Clin Chem Lab Med* 42(7): 868-73.