

# Batı Karadeniz Bölgesinde yaşayan Türk erişkinlerinde demir, ferritin, B<sub>12</sub> vitamini ve folat gibi anemi parametrelerinin referans aralıkları uygun mudur?

[Have the reference ranges of anemia parameters like iron, ferritin, vitamin B<sub>12</sub> and folate been correctly settled in Turkish adults living in western Black Sea Region?]

Hilmi Demirin<sup>1</sup>,  
Ramazan Memişoğulları<sup>1</sup>,  
Taner Uçgun<sup>1</sup>,  
Hayriye Ak Yıldırım<sup>1</sup>,  
Ahmet Celer<sup>2</sup>,  
Şule Bulur<sup>3</sup>,  
Mehmet E. Yanık<sup>4</sup>,  
Cemalettin Güneş<sup>5</sup>

Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Biyokimya,  
<sup>2</sup>Aile Hekimliği, <sup>3</sup>Fizyoloji,  
<sup>4</sup>Dermatoloji, <sup>5</sup>Pediyatri Anabilim Dalı, Düzce

**Yazışma Adresi**  
[Correspondence Address]

Ramazan Memişoğulları, M.D.

Biyokimya AD  
Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
81620 Düzce, TÜRKİYE  
Tel. +90 380 5421387  
Faks. +90 380 5421386  
E-posta. [rmemisogullari@hotmail.com](mailto:rmemisogullari@hotmail.com)

Kayıt Tarihi: 14 Mart 2011; Kabul Tarihi: 3 Mayıs 2012  
[Registered: 14 March 2011; Accepted: 3 May 2012]

## ÖZET

**Amaç:** Aneminin en sık nedenleri demir, B<sub>12</sub> vitamini ve folat eksikliğidir. Kesin tanı, klinik bulgular ile beraber uygun referans aralıklarına göre değerlendirilmiş laboratuvar verilerine dayanmaktadır. Uluslararası Klinik Biyokimya Federasyonu (IFCC) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) her laboratuvarın kendi referans değerlerini saptamasını önermiştir. Bu çalışmada, geniş bir sağlıklı erişkin kohort grubunda anemi parametrelerinin referans aralıklarının saptanması ve bu değerlerin kullanılan ticari kitlerin prospektüsleriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Sağlıklı 1251 erişkin referans birey olarak belirlendi ve yaşa göre toplam altı gruba ayrıldı. Tüm katılımcıların serum demir, doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC), ferritin, B<sub>12</sub> vitamini, folat düzeyleri ve tam kan sayımı tetkikleri yapıldı.

**Bulgular:** Serum demir, ferritin, UIBC, folat seviyeleri ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) değerlerinde cinsiyete göre anlamlı değişiklikler saptandı. Serum demir, UIBC, ferritin seviyeleri ve MCV değerleri erkeklerde daha yüksek bulunurken, B<sub>12</sub> vitamini ve folat seviyeleri kadınlarda daha yüksekti. MCV, folat ve B<sub>12</sub> vitamini seviyeleri orta yaşlarda daha yüksekken, genç ve yaşlılarda daha düşük saptandı.

**Sonuçlar:** Çalışma sonuçları literatürdeki diğer çalışmalar ve üretici firma değerleri ile karşılaştırıldığında, ferritin ve demir düzeyleri hariç çalışmamıza ait değerlerde büyük farklar olmadığı, dolayısıyla referans aralıklarının tekrar tanımlanmasını gerektiren bir durum olmadığı görüldü. Serum demir ve ferritin düzeylerinin yüksek sınırlarının enflamasyon nedeni olabileceği, CRP gibi enflamasyon belirteçleri kullanılmadan bu yüksek düzeylerin referans aralığı olarak kullanılmayacağı, ancak alt düzeylerin değerli olabileceği yargısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Anemi, referans aralığı, B<sub>12</sub> vitamini, folat, demir, UIBC

**Çıkar Çatışması:** Yazarların makale konusu dahilinde herhangi bir çıkar çatışmaları bulunmamaktadır.

## ABSTRACT

**Objective:** Widespread causes of anemia are the deficiencies of iron, vitamin B<sub>12</sub> and folate. The exact diagnosis is based on the laboratory data determined according to the appropriate reference ranges along with clinical symptoms. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) and Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) have suggested that each laboratory should determine their own reference values. In this study, we aim to determine reference intervals of anemia parameters in a large cohort of Turkish adults and to investigate whether these values confirm with data sheets of commercial kits.

**Methods:** Healthy 1251 subjects were included in the study. Subjects were divided into six groups according to their ages. Levels of serum iron, unsaturated iron binding capacity (UIBC), ferritin, vitamin B<sub>12</sub> and folate, and complete blood counts of all participants were determined.

**Results:** There were significant differences between genders in terms of serum iron, ferritin, UIBC, folate levels and mean corpuscular volume (MCV). While levels of iron, UIBC, ferritin, and MCV were higher in males, vitamin B<sub>12</sub> and folate levels were higher in females. MCV, folate and vitamin B<sub>12</sub> levels were higher in middle aged adults, and lower in the young and elderly.

**Conclusion:** There wasn't much difference between our results and previous studies and manufacturers' ranges except the ferritin and iron levels. Therefore, reference ranges are not required to be determined again. It was concluded that, high upper limits of serum iron and ferritin levels may be caused by inflammation so that these levels is not appropriate as a reference range unless evaluated together with inflammatory markers such as CRP, but lower levels may be valuable.

**Key Words:** Anemia, reference range, vitamin B<sub>12</sub>, folate, Iron, UIBC

**Conflict of Interest:** The authors do not have a conflict of interest regarding the subjects related to this manuscript.

## Giriş

Toplumda yaygın karşılaşılan bir sağlık problemi olan aneminin insan sağlığı üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Kan hemoglobinin seviyesinin erkeklerde 13 mg/dL, kadınlarda ise 12 mg/dL'nin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır [1]. “Doğru” anemi tanısı klinik yorumlamaya uygun referans aralıklarının tanımlanmasıyla bağlantılıdır. Referans değerler, klinisyenlerin sağlıklı bireyler ile hastaları ayırt etmesine yardımcı olmaktadır. Referans aralıkta “normal” bir sonuç her zaman normal anlamına gelmediği gibi referans aralığın dışındaki bir değer de her zaman anormal demek değildir [2]. Dahası, bir insan grubu için “normal” olan bir sonuç diğer bir popülasyon için anormal olabilir. Bu yüzden referans aralığı çalışmaları sadece o popülasyon için “normal” aralığını tanımlamaya destek sağlar [2,3]. Uluslararası Klinik Biyokimya Federasyonu (*International Federation of Clinical Chemistry – IFCC*) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI*) her laboratuvarın kendi referans değerlerini saptamalarını önermektedir. Referans aralıklarının saptanmasında ve alt grupların ayırımında en sık kullanılan kriterler yaş ve cinsiyettir. Pek çok analitik parametre farklı yaş ve cinsiyet gruplarına göre değişkenlik göstermektedir [4]. Bu çalışmada seçilen geniş bir Türk erişkin kohort çalışma grubunda, anemi parametrelerinin referans aralıklarının saptanması ve bu değerlerin, analizler için kullanılan ticari kitlerin prospektüslerindeki referans aralıklarıyla uyumlu olup olmadıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma popülasyonu

Bu çalışma Türk erişkinlerde kardiyometabolik risk faktörlerinin prevalanslarının araştırıldığı prospektif MELEN Çalışması dahilinde yürütülmüştür. İlk muayeneler Mayıs ve Haziran 2010'da yapılmış ve takipte iki senede bir kontrol yapılması planlanmıştır. Çalışmanın ismi Düzce'nin kuzey bölümünde yer alan coğrafi vadiden gelmektedir. Düzce sanayi bölgesi olması yanında İstanbul ve Ankara'ya yakınlığı dolayısıyla genelde Türkiye'nin tüm bölgelerinden göç alan bir popülasyona sahiptir. Bu sebeple çalışmanın bir anlamda tüm Türkiye'yi yansıtması da düşünülmüştür. Çalışma bölgesindeki temel sağlık hizmetleri her biri yılda en az 2,500 erişkin takip eden altı aile hekimi tarafından yürütülmektedir. Çalışma Mayıs ve Haziran 2010'da Toplum Sağlığı Merkezi ve aile hekimliklerinde yürütülmüştür. Her aile hekiminin takibindeki 400 erişkin randomize olarak seçilmiş ve cinsiyet, yaş ve kırsal-kent mesken ayrımı sınıflamasına tabi tutularak çalışmaya davet edilmiştir. Bunlardan gönüllü olan ve yaşları ortalaması 50 (18-92) olan 2,298 kişi çalışmaya katılmayı kabul etmiştir [5]. Veriler; anketler, fizik muayene ve kan analizlerinden elde edilmiştir. Tüm katılımcılar onam formunu imzalamış ve çalışma protokolü Düzce Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na onaylanmıştır.

Kan numunesi vermek istemeyen (51 kişi), anemi (566 kişi) ve kronik hastalığı (48 kişi) bulunan, 80 yaş üstü olan (22 kişi), oral kontraseptif ya da aktif kemoterapötik kullanan (7 kişi) ve haftada 2 kereden fazla alkol tüketen (4 kişi) bireyler çalışmaya alınmamıştır. Kalan 1,600 katılımcı kademeli eleme yöntemiyle anemi parametrelerinden %2,5 alt ve üst değerlere sahip bireyler de çıkarılarak son analize 1,251 kişi (761 kadın, 490 erkek, %61) dâhil edilmiştir. Bu şekilde MCV ile serum demir, ferritin, doymamış demir bağlama kapasitesi (UIBC), folat ve B<sub>12</sub> vitamini seviyeleri %2.5 alt uç değerinin altında olan, sırasıyla, 37, 36, 27, 26, 29 ve 20 kişi ile %2.5 üst uç değerinin üstünde olan, sırasıyla, 28, 37, 33, 23, 31 ve 22 kişi olmak üzere toplam 349 kişi daha çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya dâhil edilenler dekadlara göre altı yaş grubuna ayrılmıştır. [< 29 yaş (n=116), 30–39 yaş (n=239), 40–49 yaş (n=236), 50–59 yaş (n=327), 60–69 yaş (n=222), 70–79 yaş (n=111)].

### Anemi Tanımlaması

Kan hemoglobinin konsantrasyonunun erkeklerde 13 g/dL altında, kadınlarda 12 g/dL altında olması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) önerileri doğrultusunda anemi olarak kabul edilmiştir [1].

### Numune Toplanması

Tüm katılımcılardan minimal turnike kuvveti uygulanarak antekübital venden 10 mL kan alınmıştır. İlk 2 mL kan tam kan sayımı için 0.04 mL EDTA içeren bir vakutainer tüpe, kalan 8 mL kan ise antikoagülan içermeyen jelli vakutainer tüpüne boşaltılmıştır. Serum için jelli tüpe alınan kan örnekleri 20 dakika pıhtılaşma için bekletilmiş, daha sonra 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilmiş [5,6] ve yerinde 30 dakika içinde 1-1.5 mL'lik 4–6 porsiyon şeklinde toplam 2 mL hacimli kapaklı tüplere ayrılmıştır. Numuneler Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'na ulaştırılana kadar birkaç saat 2-5°C ortam sağlayan, içinde soğutulmuş jel paketleri bulunan termoslarda tutulmuştur. Örnekler laboratuvarda analiz gününe kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

### Biyokimyasal Analizler

Numune alındığı gün tam kan sayımları CELL-DYN 3700 SL (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) otomatik kan sayım cihazında yapıldı. Serum demir, UIBC ve ferritin analizleri için numuneler beş oturumda Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Demir ve UIBC ölçümleri demirin ferrozin ile renkli bileşik oluşturması esasına dayanarak yapıldı. Ferritin ise partiküllü yüzey kullanan immünoturbidimetrik metodla (*particle enhanced immunoturbidimetric assay*) ölçüldü.

Serum B<sub>12</sub> vitamini ve folat seviyeleri Siemens IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Flanders NJ, USA) otoanalizöründe kemiluminesan enzim immünoassay metodu ile orjinal kitler kullanılarak altı oturumda yapıldı.

## Biyokimyasal Analizlerin Kalite-Kontrolü

Çalışılan laboratuvarında daha önce ayrıntılı anlatıldığı üzere test verilerini etkileyebilecek olası hataları saptamak amacıyla periyodik internal ve eksternal kalite kontroller yapılmaktadır [7].

## İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler için *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS<sup>®</sup> software v. 12, Chicago, IL, USA) ve MedCalc (Mariakerke, Belgium) istatistik paket programları kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılım analizi histogram eğrileri, mod, ortanca, ortalama değerleri ve *Kolmogorow Smirnow* testleri dikkate alınarak yapıldı. Referans değer saptamaya çalıştığımız 6 parametreden serum demir, ferritin, UIBC, folat, B<sub>12</sub> vitamini düzeylerinin normal dağılım göstermediği, MCV'nin ise normal dağıldığı görüldü. MCV düzeyinin ikili grup karşılaştırması *T-testi* ile, çoklu grup karşılaştırması *ANOVA* ile, diğer parametrelerin ikili grup karşılaştırması *Mann Whitney U* testi ve çoklu grup karşılaştırması *Kruskal-Wallis* yöntemi ile incelendi. P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

1,251 katılımcı son analize dâhil edildi. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 49.3±14.3 yıl (kadınlarda 48.9±14.4; erkeklerde 49.9±14.3) olarak bulundu. Anemi parametrelerinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Ortalama eritrosit hacmi (MCV), serum demir, ferritin, UIBC ve folat seviyele-

rinde cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı değişiklikler bulundu. Ortalama B<sub>12</sub> vitamini seviyesi kadınlar ve erkeklerde benzerdi.

Yaşa göre gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılması sonucu MCV, folat ve B<sub>12</sub> vitamininde anlamlı fark saptandı. Yaşlara göre referans değerleri Tablo 2-7'de verilmiştir.

## Tartışma

Daha önce bu kadar geniş bir Türk popülasyonunda çalışılmamış olan anemi parametreleri için bulunan referans aralıkları Tablo 8'de verilmiştir. Ülkemizde yaşlı gruplarda yapılan birkaç çalışma yayınlanmış [4,8], bazılarında ise indirekt tahmin yöntemiyle referans aralık hesaplamaları rapor edilmiştir [9]. Geniş bir erişkin Türk popülasyonunda yürütülen bu çalışmada kadınlarda demir, UIBC, ferritin ve MCV değerleri istatistiksel olarak daha düşükken folat ve B<sub>12</sub> vitamini değerleri daha yüksek bulunmuştur. Menstruasyon, kadınlarda demir, UIBC, ferritin ve MCV değerlerinin düşük olmasına katkıda bulunuyor olabilir. Yüksek folat seviyeleri ise beslenme durumu ve demografik özelliklerden kaynaklanıyor olabilir. MCV, folat ve B<sub>12</sub> vitamini düzeylerinde yaş grupları arasında anlamlı fark olduğu için bu parametreler değerlendirilirken kişinin yaş grubu göz önüne alınmalıdır. Tablo 2'de görüldüğü gibi B<sub>12</sub> vitamini değerleri yaşla değişmektedir. En yüksek B<sub>12</sub> vitamini seviyelerine 6. ve 7. dekada rastlanmaktadır. Minimum seviyeler ise daha genç yaşlarda kendini göstermektedir. Diğer yandan, folat seviyesi en yüksek seviyelerine 5. dekada ulaşmaktadır (Tablo 3). Özdem ve ark. [8]

**Tablo 1.** Anemi parametrelerinin ortanca (en düşük-en yüksek) değerleri ve bunların cinsiyete göre karşılaştırılması

	Kadınlar (n=762)	Erkekler (n=490)	p	Kadınlarda alt-üst değerler ve %95 güven aralıkları		Erkeklerde alt-üst değerler ve %95 güven aralıkları	
				Alt değer	Üst değer	Alt değer	Üst değer
MCV (fL)*	84.2 ± 3.3	85.4 ± 3.2	<0.001	77.8 (77.5-78.2)	90.6 (90.3-91.0)	79.2 (78.8-79.6)	91.7 (91.3-92.1)
Serum demir düzeyi (µg/dL)	80.0 (35.0-145.0)	88.0 (41.0-178.0)	<0.001	39.0 (38.0-42.0)	140.0 (135.0-143.2)	46.9 (43.0-50.0)	154.0 (146.0-167.0)
Serum ferritin düzeyi (ng/mL)	90.9 (9.6-442.0)	156.9 (16.0-404.0)	<0.001	13.0 (11.3-15.1)	421.0 (413.0-428.5)	22.6 (19.6-29.3)	383.0 (375.0-396.0)
Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi (UIBC) (µg/dL)	287.0 (186.0-442.0)	245.0 (136.0-384.0)	<0.001	198.7 (193.0-202.0)	412.7 (406.0-420.2)	159.0 (146.6-169.0)	348.0 (338.7-362.5)
Serum folat düzeyi (ng/mL)	8.7 (3.6-19.1)	6.7 (2.9-17.2)	<0.001	4.1 (3.9-4.3)	17.1 (16.6-17.6)	3.3 (3.2-3.5)	14.4 (13.3-16.1)
Serum vitamin B <sub>12</sub> düzeyi (pg/mL)	228.0 (155.0-719.0)	230.0 (155.0-624.0)	=0.587	158.0 (157.0-160.0)	563.9 (525.7-606.8)	159.0 (156.0-161.0)	507.8 (443.0-558.3)

\*MCV normal dağılıma uyduğu için ortalama ± SS şeklinde verilmiştir.

**Tablo 2.** Yaş gruplarına göre vitamin B12 düzeyleri

	Ortanca (pg/mL) (En alt- en üst değer)	Alt değer	Üst değer
< 29 yaş (n=116)	219.5 (156.0-719.0)	157.0	608.3
30–39 yaş (n=239)	223.0 (155.0-562.0)	159.9	444.4
40–49 yaş (n=236)	223.0 (155.0-620.0)	158.0	548.9
50–59 yaş (n=327)	236.0 (155.0-706.0)	156.8	583.2
60–69 yaş (n=222)	240.5 (156.0-647.0)	159.0	594.6
70–79 yaş (n=111)	250.0 (157.0-624.0)	158.9	557.7

**Tablo 3.** Yaş gruplarına göre folat düzeyleri

	Ortanca (ng/mL) (En alt- en üst değer)	Alt değer	Üst değer
< 29 yaş (n=116)	7.7 (3.4-19.1)	3.9	16.3
30–39 yaş (n=239)	7.0 (3.3-16.5)	3.5	15.5
40–49 yaş (n=236)	8.0 (3.2-19.1)	3.7	17.5
50–59 yaş (n=327)	8.4 (2.9-19.1)	3.7	17.2
60–69 yaş (n=222)	8.0 (3.1-18.2)	3.5	16.5
70–79 yaş (n=111)	7.3 (3.0-18.3)	3.4	16.3

**Tablo 4.** Yaş gruplarına göre MCV değerleri

	Ortalama ± SS (fL)	Alt değer	Üst değer
< 29 yaş (n=116)	84.8 ± 3.2	78.5	91.9
30–39 yaş (n=239)	84.5 ± 3.3	78.0	91.0
40–49 yaş (n=236)	84.2 ± 3.3	77.2	89.9
50–59 yaş (n=327)	84.6 ± 3.3	77.2	90.9
60–69 yaş (n=222)	85.2 ± 3.1	78.4	90.6
70–79 yaş (n=111)	85.5 ± 3.5	78.0	91.9

**Tablo 5.** Yaş gruplarına göre serum demir düzeyleri

	Ortanca (µg/dL) (En alt- en üst değer)	Alt değer	Üst değer
< 29 yaş (n=116)	84.0 (43.0-174.0)	45.9	160.2
30–39 yaş (n=239)	80.0 (35.0-170.0)	40.5	145.0
40–49 yaş (n=236)	83.0 (36.0-178.0)	42.0	142.9
50–59 yaş (n=327)	86.0 (35.0-167.0)	40.0	140.0
60–69 yaş (n=222)	83.0 (38.0-164.0)	41.4	145.0
70–79 yaş (n=111)	79.0 (36.0-168.0)	40.3	146.4

**Tablo 6.** Yaş gruplarına göre UIBC

	Ortanca ( $\mu\text{g/dL}$ ) (En alt- en üst değer)	Alt değer	Üst değer
< 29 yaş ( $n=116$ )	271.0 (143.0-431.0)	157.8	395.5
30–39 yaş ( $n=239$ )	274.5 (139.0-442.0)	182.5	415.4
40–49 yaş ( $n=236$ )	281.0 (147.0-426.0)	174.0	404.9
50–59 yaş ( $n=327$ )	271.0 (136.0-440.0)	178.0	407.7
60–69 yaş ( $n=222$ )	266.0 (142.0-422.0)	169.1	400.3
70–79 yaş ( $n=111$ )	266.0 (146.0-383.0)	178.5	374.5

**Tablo 7.** Yaş gruplarına göre ferritin düzeyleri

	Ortanca (ng/mL) (En alt- en üst değer)	Alt değer	Üst değer
< 29 yaş ( $n=116$ )	133.7 (9.6-436.0)	11.1	428.8
30–39 yaş ( $n=239$ )	96.5 (9.9-442.0)	11.7	421.3
40–49 yaş ( $n=236$ )	136.4 (9.6-441.0)	15.8	420.4
50–59 yaş ( $n=327$ )	128.8 (10.9-433.0)	18.6	399.8
60–69 yaş ( $n=222$ )	136.6 (9.6-431.0)	16.7	396.0
70–79 yaş ( $n=111$ )	93.4 (14.8-424.0)	17.4	402.5

**Tablo 8.** Melen çalışmasında anemi parametreleri için referans değerleri

Parametreler	Cinsiyet	Ticari kit referans aralıkları	Referans değerleri	
			Alt değer	Üst değer
Serum demir düzeyi ( $\mu\text{g/dL}$ )	Kadınlar	32.6–193.0	39.0	140.0
	Erkekler		46.9	154.0
Serum ferritin düzeyi (ng/mL)	Kadınlar	15–150	13.0	421.0
	Erkekler	30–400	22.6	383.0
UIBC ( $\mu\text{g/dL}$ )	Kadınlar	112–347	198.7	412.7
	Erkekler		159.0	348.0
MCV (fL)	Kadınlar	80–99	77.8	90.6
	Erkekler		79.2	91.7
Vitamin B <sub>12</sub> (pg/mL)		193–982	158.0	563.9
Folat (ng/mL)	Kadınlar	3–17	41	171
	Erkekler		3.3	144

B<sub>12</sub> vitamini seviyelerinin kadınlarda daha yüksek olduğunu ve folat açısından da erişkin erkek ve kadın popülasyonu arasında fark olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda ise kadınlarda B<sub>12</sub> vitamini ve folat düzeyleri erkeklerden anlamlı olarak daha yüksekti. Önceki çalışmada B<sub>12</sub> vitamini seviyelerinde saptanan anlamlı farkın nedeni muhtemelen seçilen popülasyonun yaşlı olmasıydı. Son zamanlarda Kara ve ark. [10] B<sub>12</sub> vitamini

ni seviyelerini erkeklerde daha yüksek saptamış, demir eksikliğinin ise kadınlarda daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Tüm dünyada B<sub>12</sub> vitamini eksikliğini saptayacak kabul edilmiş kesin bir cut-off seviyesi yoktur. Tucker ve ark. [11] bunun için farklı değerler önermiştir: en çok kullanılan 200 pg/mL (148 pmol/L), ortalama cut-off değeri olan 250 pg/mL (185 pmol/L) ve spesifik değer olan 350

pg/mL (258 pmol/L) olmak üzere.

Referans bir bireyde özel bir niceliğin gözleme ya da ölçümle elde edilen değeri “referans değer” olarak tanımlanabilir. Referans değerler, hastanın laboratuvar sonuçlarının yorumu için karşılaştırma verisi sunmaktadır [12]. Güvenilir referans değeri oluşturmak için uygun referans bireylerin seçimi, bu bireylerin standardize edilmiş numune toplanması için hazırlanması, numunelerin işlenmesi ve analizi, alınan sonuçların istatistiksel analizi ve yorumu gerekir [13]. Bu çalışmada standardize edilmiş numunelerin toplanması, işlenmesi, analizi ve istatistiksel analiz dikkatlice yapılmıştır. CLSI ve IFCC seçilmiş referans bireylerden referans değerlerin belirlenmesini tavsiye etmektedir. Referans değerlerinin indirekt olarak belirlenmesi yönteminin klinik laboratuvar performansını için daha uygun olacağı, fakat referans değer belirlemede çok da uygun olmayacağı rapor edilmiştir [9,14]. Bu çalışmada referans değerler, önerildiği üzere “normal” popülasyonu yansıtan geniş bir kohorttan direkt örnekleme yöntemiyle elde edilmiştir.

Çalışmanın sonuçları kullanılan ticari kitlerin prospektüslerindeki referans değerleriyle karşılaştırıldığında bazı farklılıklar olduğu görülmüştür. Sonuçlar ile kit aralıkları arasındaki farklar Tablo 8’de verilmiştir. Serum B<sub>12</sub> vitamini seviyesi için normal aralık 158.0–563.9 pg/mL olarak saptanmıştır; oysa prospektüsteki aralık 193–982 pg/mL olarak verilmiştir. Folatta ise aralık kadınlarda 4.1–17.1 ng/mL, erkeklerde ise 3.3–14.4 ng/mL olarak tespit edilmiştir; prospektüste ise cinsiyet ayrımı yapılmaksızın 3–17 ng/mL olarak verilmiştir.

Cinse bağlı farklılıkların birbirine yakın ancak istatistiksel olarak farklı olduğu durumlarda kadın ve erkek farkı göz önüne alınmadan raporlarda tercih edilmesi gerektiği ve bu şekilde klinik uygulamada etkinlik kazandıracağı kanaatindeyiz. Örneğin serum demiri için cinsiyet ayrımı olmadan referans değer için 39 mg/dL, folat için 3.3 ng/mL alt değer olarak alınması klinik uygulamada etkinlik kazandıracaktır.

Çalışma sonuçları literatürdeki diğer çalışmalar ve üretici firma değerleri ile karşılaştırıldığında, ferritin ve demir düzeyleri hariç çalışmamıza ait değerlerde büyük farklar olmadığı, dolayısıyla referans aralıklarının tekrar tanımlanmasını gerektiren bir durum olmadığı görüldü. Serum demir ve ferritin düzeylerinin yüksek sınırlarının enflamasyon nedeni olabileceği, CRP gibi enflamasyon belirteçleri kullanılmadan bu yüksek düzeylerin referans aralığı olarak kullanılmıyacağı, ancak alt düzeylerin değerli olabileceği yargısına varıldı.

## Etik Konular

Bu çalışma Düzce Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12.01.2010 tarih ve 2010/7 sayılı onayıyla yürütülmüştür.

## Bilgi ve Teşekkür

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonunca desteklenmiştir (Proje No: 2009.4.3.34). Ayrıca yazarlar, çalışmaya katkılarından dolayı Düzce İl

Sağlık Müdürü, Yığılca Aile Hekimleri ve Melen çalışmasına katkı sunan bütün araştırmacılara teşekkür ederler.

## Çıkar Çatışması

Yazarların makale konusu dahilinde herhangi bir çıkar çatışmaları bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

- [1] de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. (2008) Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anemia. pg.3-7, WHO Press, İspanya.
- [2] Laleli Y, Akbay A. (2000) Referans aralık analizi. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi (Derleyenler: Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ), sf.124-37, Mars Matbaacılık, Ankara.
- [3] Laleli Y. (2003) Referans kavramı, ulusal referans politikası ve hasta verilerinin kullanımı. Turk J Biochem 28(4):225-7.
- [4] Motor S, Koca Y, Turhan T, Erdoğan S, Erden G, *et al.* (2009) 40 yaş ve üzeri sağlıklı Türk bireylerde rutin biyokimyasal parametrelerin referans aralıklarının belirlenmesi. Turk J Biochem 34(2):71–81.
- [5] Memisogullari R, Yıldırım HA, Uçgun T, Erkan ME, Güneş C, *et al.*, Prevalence and Etiology of Anemias in Adult Turkish Population. Turk J Med Sci 2012; 42(6): 957-963.
- [6] Turhan B, Çalık BT, Demirin H. (2010) Kanıta dayalı tıp laboratuvar testleri ve preanalitik değişkenler. Konuralp Tıp Dergisi 2(3):29-33.
- [7] Duran S, Memisogullari R, Coskun A, Yavuz O, Yuksel H. (2007) Do Turkish adults really have lower levels of the high-density lipoprotein cholesterol? Acta Cardiol 62:453-9.
- [8] Özdem S, Gültekin M. (2006) Yaşlılarda serum B<sub>12</sub> vitamini, folat ve plazma homosistein düzeyleri. Turkish Journal of Geriatrics 9(2):59-64.
- [9] Ilcol YO, 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.
- [10] Kara IH, Kandış H, Bahçebaşı T, Köylü OK, Sayın S, *et al.* (2010) Check-up polikliniğine başvuran 50 yaş üzeri bireylerin folat, B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri ve anemi yönünden değerlendirilmesi. Turk J Biochem 35(4):350-5.
- [11] Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, Jacques P, Dallal G, *et al.* (2000) Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. Am J Clin Nutr 71:514–22.
- [12] Solberg HE. (2006) Establishment and use of reference values. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4<sup>th</sup> ed. (Ed: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE) pg.425-48, St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- [13] Solberg HE. (2004) The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. Clin Chem Lab Med 42(7):710–4.
- [14] Enli Y, Aslan D, Akalın N, Aydın Y, Can Yılmaztürk G, *et al.* (2003) Denizli’de yaşayan 18- 40 yaş arası bireylerde farklı yöntemlerle referans aralıklarının saptanması. Turk J Biochem 28:228–45.