



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TİROİD HORMON TESTLERİNİN MERSİN İLİ'NDEKİ
REFERANS ARALIKLARININ İNDİREKT YÖNTEMLE
BELİRLENMESİ

Dr. Yener YEŞİLTEPE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürbüz POLAT

MERSİN – 2014



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TİROİD HORMON TESTLERİNİN MERSİN İLİ'NDEKİ
REFERANS ARALIKLARININ İNDİREKT YÖNTEMLE
BELİRLENMESİ

Dr. Yener YEŞİLTEPE
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gürbüz POLAT

MERSİN – 2014

TEŐEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle her türlü desteği veren ve bu çalışmayı yönlendirip sorunların çözümünde yardımcı olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Gürbüz Polat'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Biyokimya eğitiminin sağladığı olanaklardan en iyi şekilde yararlanmam için beni yönlendirip destekleyen Sayın Prof. Dr. Lülüfer Tamer, Prof. Dr. Burak Çimen, Prof. Dr. Gülçin Eskandari, Doç. Dr. Necati Muşlu'ya teşekkür ederim.

Tezim süresince yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Bahadır Ercan ve Kimyager Cemil Gülüm'e teşekkür ederim

Kalıcı dostluklar kurduğum ve birlikte güzel günler geçirdiğim çalışma arkadaşlarım ve teknisyen arkadaşlarımla tüm Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca istatistiksel konularda yardımlarını sunan Sayın Prof. Dr. Emine Arzu Kanık, Öğr. Gör. Gülhan Orekici ve Ar. Gör. Didem Derici Yıldırım'a teşekkür ederim.

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, Anneme, Babama ve tüm aileme teşekkür ederim.

Eşim Selin'e yardımları, sabrı ve sevgisi, kızlarım Nehir ve Nil'e varlıkları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
GİRİŞ VE AMAÇ	9
GENEL BİLGİLER.....	11
İyot Metabolizması, Tiroid Hormonları Sentez ve Sekresyonu	11
Genel Bakış	11
İyot Alımı	12
Tiroid Hücrelerinde İyot Metabolizması	12
İyodun Oksidasyon ve Organifikasyonu	13
İyodotironin Sentezi	13
Tiroid Hormonlarının Depolanması ve Salgılanması	14
Tsh'ın Rolü ve Mekanizması	15
Tiroid Hormonlarının Periferik Dokulardaki Etkisi	16
Tiroid Hormonlarının Plazmada Taşınması	17
Serbest Tiroid Hormonlarının Metabolizması	20
Tiroid Hormonlarının Metabolizmasının Niteliksel ve Niceliksel Yönleri	23
Tiroid Hormon Aktivasyon Mekanizması	24
Tiroid Fonksiyonlarının Regülasyonu	26
Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid Aksı	26
İyot Eksikliği	28
Aşırı İyot Alımı	29
Gebelerde, Fetüste ve Yenidoğanda Tiroid Fonksiyonları	29
Tiroid ve Yaşlanma.....	31
Açlık ve Hastalıklarda Tiroid Foksiyonları	32
Tiroid Hastalıklarında Laboratuvar	33
Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid Aksı Testleri	33

Serum Tiroglobülin Ölçümü	36
Tiroid Antikorları Ölçümü	36
Referans ve Normal Değer Kavramları	38
IFCC ve ICSH'in Belirlediği Tanımlamalar	38
Referans Bireylerin Seçimi	40
Direkt (Doğrudan) Örnekleme Yöntemi	41
İndirekt (Dolaylı) Örnekleme Yöntemi	43
Birey Örneklerinin Toplanması ve Analitik Prosedür	43
Preanalitik Evre	44
Analitik Evre	44
Postanalitik Evre	45
Referans Değerlerin İstatistiksel Analizi	45
Verilerin Toplanması	45
Referans Değerlerin Gruplara Ayrılması	46
Veri Dağılımının İncelenmesi	47
Referans Aralık Sınırlarının Saptanma Yöntemleri	47
Parametrik Yöntem	47
Non-Parametrik Yöntemler	48
Referans Gruplardaki Veri Sayısının Önemi	49
Aşırı Uçlarda Gözlenen Değerlerin Belirlenmesi	49
Boxplot Çizimlerinde Cutt-off Bulma Yaklaşımı (Tukey Metodu)..	50
Referans Değerlerin Alt Gruplara Ayrılması	50
Sinton Yöntemi	50
Referans Aralıklarının Transfer Edilebilirliği	51
Referans Aralığının Validasyonu (Geçerliliğinin Teyit Edilmesi).....	51
GEREÇ VE YÖNTEMLER	52
Çalışma Grupları	52
Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi	52
Kullanılan Cihaz ve Kitler	52
YÖNTEMLER	54
TSH Ölçümü	54
Serbest T4 (sT4) Ölçümü	54
Serbest T3 (sT3) Ölçümü	55
Kullanılan Bilgisayar Programları Ve İstatistiksel Yöntemler	55

BULGULAR	58
TARTIŞMA	86
SONUÇ VE ÖNERİLER	100
KAYNAKLAR	102
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	110
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	113
TABLolar DİZİNİ	115

ÖZET

Tiroid fonksiyon testleri, hipotalamus- hipofiz- tiroid bezi aksının işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla rutinde sık istenen ve çalışılan testlerdendir. Hasta test sonuçları bu testlere ait referans aralıkları esas alınarak değerlendirilmektedir. Sınırdan çıkan sonuçların dahi tanınması öneminin olduğu bazı klinik durumlar söz konusudur. Bu nedenle, her laboratuvarın coğrafi bölge, ırk, cinsiyet ve yaşa bağlı olarak bu test sonuçlarının değişebilmesi nedeniyle kendi referans aralıklarını belirlemeleri önerilmektedir. Bu çalışmada laboratuvarımıza gelen tiroid fonksiyon testleri istemleri üzerine çalışılan test sonuçlarının verileri kullanılarak indirekt yöntemle kendi referans aralıklarımızı belirlemek amaçlanmıştır.

Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda 15.05.2011 ile 01.11.2013 tarihleri arasında çalışılan tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4, sT3) hasta sonuçlarının verileri kullanılarak indirekt yöntemle referans aralıklarının hesaplanması yapıldı. Anılan tarihler arasında polikliniklerimize başvuran bireylerden 125.643 veri elde edildi. Ancak bu çalışma kapsamı içerisine polikliniklerimize yalnızca bir kez başvuran hastalardan 79.280 veri dahil edildi. Yaşa göre gruplandırmada Sinton yöntemi kullanıldı, ayrıca basit doğrusal regresyon grafikleri oluşturuldu. Uç değerler Tukey yöntemi ve Grubbs testi ile atıldı. Dağılımın tipi Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Cinsiyetler arası farklılık mann-whitney testi ile belirlendi. Normal dağılım göstermeyen parametrelere logaritmik transformasyon uygulandı. Parametrik olmayan parametreler non- parametrik persentil yöntemi ve parametrik olan parametrelere ise normal dağılım varsayımına dayalı yöntem ile referans aralıkları hesaplandı.

Çalışmanın sonucunda elde edilen bilgilere göre referans değerlerle üretici firmanın önerdiği değerler arasında benzerlikler vardır. Ancak tam bir örtüşme gözlemlenmedi. Özellikle gebe bireyler ile gebe olmayan kadın bireylerin referans aralıkları farklı olup, gebe bireyler için saptanan referans aralıklarının gebe olmayanlar için kullanılması yanlış değerlendirmelere neden olacaktır.

Bu çalışma hastane verileri kullanılarak indirekt yöntemle referans aralığı hesaplanabileceğini göstermiştir. Ancak gerekli veri sayısı, dışlanacak veriler,

alt gruplara ayırma ve aşırı uç değerlerin atılması kriterleri ile referans aralığı hesaplarken seçilecek metodun ne olacağı hakkında literatürde henüz yeterli çalışma mevcut değildir. Bilgisayar bilgi sistemlerinin gelişmesi, konu hakkındaki çalışmaların artması, standardizasyonun sağlanması ve direkt yöntemin uygulama zorlukları nedeniyle indirekt yöntemin daha sık başvurulabilecek bir yol olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: İndirekt yöntem, Referans aralık, Tiroid fonksiyon testleri.

ABSTRACT

Thyroid function tests are frequently used to evaluate hypothalamic-pituitary- thyroid axis. Tests results are interpreted with the relevant reference ranges. In some cases test results on the border of the reference ranges may sometimes be related with some clinical conditions. Due to these conditions and geographical, gender, race and age dependent effects on test results every individual laboratory should define their own reference ranges. In this study we aimed to determine reference ranges of thyroid function tests. The results of thyroid function test requests in our laboratory had been subjected to the indirect method for determination.

Thyroid function test (TSH, fT4, fT3) results that had been processed in Clinical Biochemistry Department of Mersin University Health Research and Practice Hospital between 15th May 2011- 1st November 2013 had been used to determine reference ranges of relevant test by an indirect method. After excluding repeating values 79.280 out of 125.643 test results were used in this study. Sinton method had been used for grouping for age and basic linear regression graphs had been created. Outliers had been removed by using Tukey and Grubbs tests. Distribution type of parameters were determined using Kolmogorov- Smirnov test. Differences between the genders were determined using Mann-Whitney test. Logarithmic transformation had been applied to parameters that didn't show a normal distribution. Reference ranges had been evaluated with non- parametric percentiles methods for non- parametric parameters and normal distribution assumption- dependent tests for parametric ones.

Our findings show that reference range that we obtained are similar to that of manufacturer's, but not overlapping perfectly. It is not appropriate to use reference ranges of pregnant women for interpretation of non pregnant women, where reference range differs between pregnant and non pregnant women.

With this study it has been shown that indirect methods can be used for reference range calculation. But with criterias such as sufficient data count, excluding data, subgrouping and excluding outliers there is no sufficient study in literature stating which method to use is lacking. In conclusion it is better to use indirect method to determine reference ranges owing to advances in laboratory

information system, accumulating data, standartization of systems and difficulties in direct method applications.

KeyWords: Indirect method, Reference range, Thyroid function tests.

GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid fonksiyon bozuklukları, tiroid hormonlarının fazla üretildiği hipertiroidi ve tiroid hormonlarının az üretildiği hipotiroidi olarak başlıca iki gruba ayrılmaktadır. Hipertiroidi ve hipotiroidin her ikisi de ayrıca tiroid kaynaklı primer tiroid hastalıkları ve hipofiz kaynaklı sekonder tiroid hastalık olarak sınıflandırılır¹.

NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey; Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması) çalışmasında toplumun %4,7'sinin tiroid hastalığına sahip olduğu veya tiroid ilacı kullandığı ya da guatrı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, toplumun %4,6'sı hipotiroidi (%0,3 klinik, %4,3 subklinik) ve %1,3'ü hipertiroidi (%0,5 klinik, %0,8 subklinik) olarak tespit edilmiştir².

Tiroid fonksiyon testleri, hipotalamus- hipofiz- tiroid bezi aksının işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla rutinde sık istenen ve çalışılan testlerdendir. Tiroid Stimülasyon Hormonu (TSH), serbest Tiroksin (sT4) ve serbest Triiodotironin (sT3)' in serumdaki düzeylerinin saptanması başta tiroid bezi olmak üzere üst düzenleyici endokrin organlar olan hipofiz ve hipotalamusu da kapsayan aksın işlevlerinin değerlendirilmesini sağlamaktadır³.

Tiroid hastalıklarının tarama, tanı, tedavi ve takip için önem arz eden tiroid fonksiyon testlerinin referans aralığının doğru ve güvenilir olması gerekmektedir⁴. Referans aralıklarının belirlenmesi, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards; Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi) ve IFCC (International Federation of Clinical Chemistry; Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu) önerilerine göre yapılmaktadır. Bu öneriler belirli standartları getirirse de bireylerin direkt örnekleme ile seçilmeleri zaman, iş yükü ve maliyet gibi çeşitli zorlukları da beraberinde getirmiştir⁵.

Hasta verilerinin istatistiksel olarak aşırı karışık ve geniş dağılım göstermediği durumlarda, referans aralığı belirlemede kullanılabileceğinin gösterilmesi üzerine bu konuya ilgi artmıştır. Hatta bazı araştırmacılar hastane popülasyonunun kullanılmasının, hasta olmayan sağlıklı bireylerin kullanılmasından daha güvenilir referans aralıkları ortaya çıkaracağını ileri sürmüşlerdir⁶⁻⁹.

NCCLS ve IFCC her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesini veya en azından kullandığı kitin önerdiği referans aralığının geçerliliğini teyit etmesini önermektedir⁵. Ne yazık ki birçok klinik laboratuvar kendi referans aralıklarını kendileri belirlemek yerine, geçerliliği olmayan yöntemlerle bu sorunu çözmeye çalışmakta veya üretici firmaların kendi cihazları için tanımladığı referans aralıklarını kullanmaktadırlar. Bu değerlerin o popülasyonu yeterince yansıtmadığı açıktır, ancak bu noktada uygulanması gereken en doğru çözüm, her klinik laboratuvarın kendi koşullarında kendi referans aralıklarını bulması ve yerleştirmesidir¹⁰.

Tiroid fonksiyon testleri coğrafi bölge, ırk, cinsiyet, yaş, gebelik durumu gibi faktörlerden etkilenmekte ve çeşitlilik arz etmektedir^{2,11,12}.

Gebelikte görülen hipotiroidizm, yenidoğanda ve çocuklukta sinir sisteminin gelişiminde eksikliklere, zeka geriliğine neden olabilecek; annede ise doğumsal komplikasyonlara neden olabilecektir¹³, ancak yapılan referans değer çalışmaları başta gebelik olmak üzere cinsiyet ve yaş farkı gözetilmeksizin ifade edilmektedir.

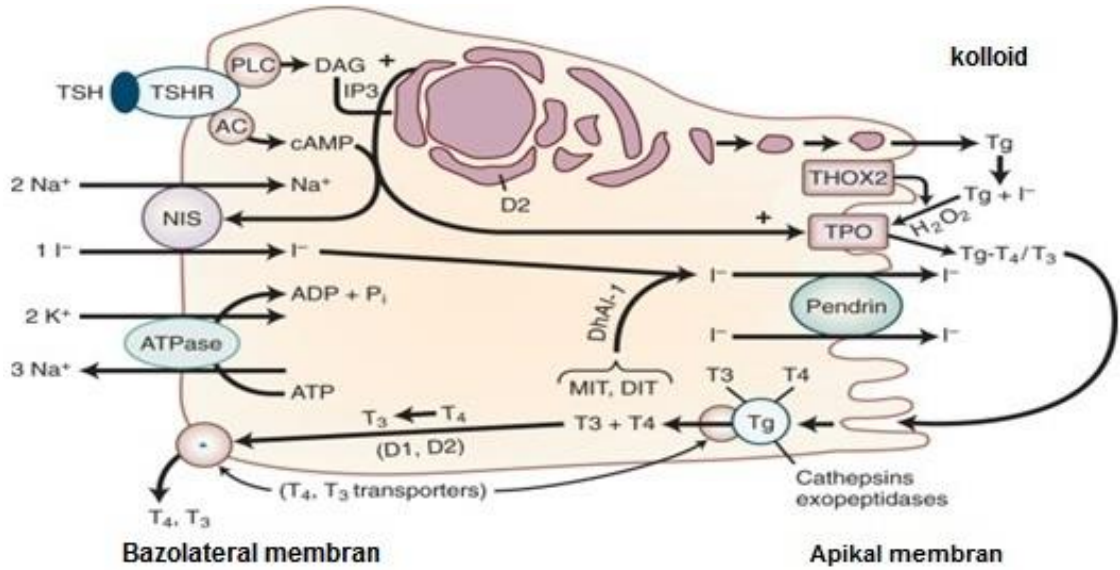
Bu çalışmada, Mersin ili popülasyonunda tiroid fonksiyon testlerine ait referans aralığının hasta popülasyonu kullanılarak hesaplanabilirliği; dolaylı örnekleme yöntemi ile cinsiyet ve yaş gruplarına göre belirlenmesi, böylece kendi referans değerlerimizin oluşturulması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İyot Metabolizması, Hormon Sentezi ve Sekresyon

Genel Bakış

Periferal dokuların ihtiyacını karşılamak için gerekli tiroid hormon miktarının sentezi için iyot gereklidir. İyot; sodyum- iyot simporter (NIS) sistemi ile enerji harcanarak tiroid hücresine alınır. İyodun hücre içinde oksidasyonu ve kolloid sıvıya transferi tiroid peroksidaz (TPO) enziminin yapılıdır. Yaklaşık 660–kDa büyüklüğündeki tiroglobulin (Tg) molekülü, tirozil kalıntıları ile iyotu bağlamak suretiyle hücrenin kolloide bakan kısmında monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) yapıları meydana getirir. Bu yapıların oluşumu için hidrojen peroksid (H_2O_2), dual oksidaz 1 (Duox 1), dual oksidaz 2 (Duox 2) ve TPO enzimleri gereklidir. Bunlar, iyot oksidasyonu ve tirozile transferi için kullanılırlar. TPO ayrıca DIT ve MIT bağlanmalarını katalizleyerek triiodotironin (T3) veya tiroksin (T4) oluşumunu sağlar. Kolloid içinde depolanan tiroid hormonları pinositoz ile hücre içine alınırlar. Hücre içinde spesifik proteazlar ile parçalanarak açığa çıkan T3, T4, DIT ve MIT hücrenin bazal kısmına doğru taşınırlar. T3 ve T4 kapiller damarlara salınırken, DIT ve MIT halojenazlar ile deiodinize edilirler. Böylece iyodun tekrar kullanımına olanak tanınır (Şekil 1). Ayrıca birçok transkripsiyon faktörleri hormonogenik enzimlerin sentezi için gereklidir¹⁴.



Şekil 1. Tiroid hormon sentezi ve tiroid hücrelerine iyot transportunda anahtar noktalar. (NIS: Sodyum- İyot Simporter; T₃: Triiodotironin; T₄: Tiroksin; Tg: Tiroglobulin; TPO: Tiroid Peroksidaz; TSHR: Tirotropin Reseptör)

İyot Alımı

Yeterli hormon sentezi için gerekli günlük ekzojen iyodun yaklaşık 60-75 µg'ı tiroid dokusuna tutulur. İyot eksikliğinin olmaması için günlük en azından 100 µg iyot alımı gerekir. İyot organizmaya daha çok gastrointestinal sistemle alınmaktadır. Bu miktar günlük 100-500 µg kadardır. Kandaki iyot havuzunda ortalama 500 µg iyot bulunur. Bunun 12 µg'ı feçesle 488 µg'ı idrarla atılır. İyodun tiroid bezindeki miktarı ise, 8000 µg kadar yüksek düzeydedir. Bu durum enerji harcanarak aktif transportla yapılmaktadır¹⁵.

Tiroid Hücrelerindeki İyot Metabolizması

Tiroid hücresindeki iyot konsantrasyonunu, plazma iyot konsantrasyonundan 30- 40 kat kadar oldukça yüksek düzeyde tutan sistem, hücrenin bazolateral kısmında bulunan NIS sistemidir¹⁶. İnsan NIS; 643 aminoasit içeren glikoprotein yapısında ve membranı 13 domain ile saran molekül şeklindedir. NIS sistemi iyodu interstisiyel sıvıdan tiroid hücresi içine taşır. İyot transportu tiroid hücresi bazal membranındaki sodyum gradientine bağlı olan aktif bir süreçtir. 2 Na iyonu ile birlikte 1 iyot iyonu hücrenin bazal kısmından içeri girer. Na/K ATP az pompasıyla 3Na hücre dışına atılırken; 2 K hücre içine alınır (Şekil 1). Ek olarak iyot transport sistemi perteknetat (TcO₄),

perklorat (ClO₄), ve tiyosiyanat (SCN) taşınmasını sağlar. Bu maddelerle iyot arasında NIS sistemine taşıma bağlamında yarış olur. Ancak ilk tercih sırası yine iyot moleküllerindedir. Diğerleri ancak fazla miktarlarda bulduklarında iyotla yarışabilecek ağırlık kazanırlar ve iyot bağlanmasını inhibe edebilirler¹⁷. NIS geninin transkripsiyonu ve hücre üzerindeki hedef proteinlerin yarılanma ömrü TSH tarafından artırılır^{18,19}.

Pendrin; tiroid hücrelerinin kolloide bakan apikal membranında bulunan ikinci bir iyot taşıyıcı proteindir. İyodu, tiroid hormon sentezi için membran kolloid arayüzüne taşır. Ek olarak DIT ve MIT'ten iyot üretimi sağlayabilen dehalojenaz enzimleri ile iyodun tekrar kullanımı sağlanabilir. Tiyoüre gurubu ilaçlar bu enzimlerle birlikte TPO inhibisyonu yaparak hormon sentezini engellerler^{20,21}.

İyodun Oksidasyonu ve Organifikasyonu

İyot, normalde hızla okside olur. Tg içinde kombine halde olan iyodu hem halkası içeren TPO ve Ca⁺² bağımlı Duox 1 ve 2 enzimleri ile aktive olan H₂O₂ okside eder. TPO major tiroid mikrozomal antijendir. TPO'nun amino terminali lümenine uzanır ve disülfid bağıyla şekillenen bir kulp yapar; bu kulpun enzimatik aktivitede önemli olduğu gösterilmiştir. Karboksiterminali ise intraselülerdir. H₂O₂, TPO gibi oksidan bir moleküldür. Bunların tiroid bezindeki birlikteliği önemlidir. Çünkü bu iki molekül iyot organifikasyonunda da birbirini tamamlayıcı etkiye sahiptirler. Yüksek iyot konsantrasyonu veya tiroglobülinin iyotla aşırı saturasyonu H₂O₂ oluşumunu inhibe eder. Bu etki Wolf-Chaicoff etkisinin patofizyolojik hipotezlerinden birisidir. Organik iyodinasyon hızı TSH sitümlasyonuna bağlıdır. Bu mekanizmalardaki defektler konjenital hipotiroidik guatıra; eğer defekt az şiddetli ise hipotiroidi olmadan guatıra neden olur^{19,20}.

İyodotironin Sentezi

Oksidasyon yoluyla oluşturulan DIT ve MIT, hormon olarak inaktif olup T3 ve T4 için öncüdürler. T4 sentezi, iki DIT molekülünün TPO katalizörlüğünde bir eter köprü aracılığıyla bağlanması sonucu oluşturulur (coupling- birleştirme reaksiyonu). Aynı şekilde DIT ile MIT aynı reaksiyonla bir araya gelerek T3 hormonunu oluştururlar. Bu işlemler tiroglobülin molekülünün merkezi rol almasıyla olur. Tiroglobülin, tiroid hücresinde sentez edilerek follikül kolloid

lümenine salgılanan 660 kDa ağırlığında, 5496 aminoasit ve %10 karbohidrat içeren glikoprotein yapısında moleküldür. Genelde iki adet 330 kDa dimer yapıda bulunur. Daha az olarak monomer veya tetramer yapıda olabilir. TSH tiroglobülin sentezini arttırıcı rol oynar. Katlanabilme özelliğinden dolayı hormon sentezinde DIT ve MIT karşı karşıya gelebilmektedir. Tiroglobülin molekülü iyot bağlayabilen 134 kadar tirozil kökü içerir. Plazma iyot konsantrasyonu arttıkça tirozil köklerinin iyodine olma oranı artar. Ancak genel koşullarda iyodinasyon oranları %20- 30 civarındadır^{19,21}.

Tiroid Hormonunun Depolanması ve Salgılanması

Tiroid bezi; yüksek düzeyde hormon depolaması ve düşük hızda hormon dönüşümü (günde %1 kadar) sağlaması nedeniyle diğer endokrin bezlere göre benzersizdir. Tiroid hormon sentezinin azaldığı vakalarda uzun süreli koruma etkisi olan depo tiroid hormonu, ekonomik kullanılarak homeostazisin devamı sağlanır. Antitiroid tedavi alan insanlarda yaklaşık 2 hafta süresince düşük düzeyde de olsa T4 etkisi devam eder. Tiroid dokusunda gram başına 250 µg, totalde 5000 µg T4 bulunur. Bu miktar ötiroid durumun devamı için en az 50 gün yeterlidir. Subakut tiroidit veya sessiz tiroidit gibi hızlı salınım durumlarında geçici tirotoksikoz tablosu meydana gelir^{19,22}.

Tiroid hormon salınımında ilk adım, membran tarafından oluşturulan psödopotlarla makropinositoz, ikinci adım ise, apikal membran kaplı veziküllerle oluşturulan mikropinositoz şeklindedir. Türler arasında değişmekle birlikte insanlarda mikropinositoz daha önemlidir. Herikisi de TSH tarafından kontrol edilir. Endositozun devamında veziküller lizozomlarla kaynaşır. Lizozomda katepsin D ve başka proteazlarla asidik pH yaratılarak parçalanan veziküllerden hormonlar salınır. Tiroglobulindeki iyodotirozinler (MIT ve DIT) NADPH bağımlı iyodotirozin deiyodinazlar tarafından hızlıca deiyodine edilir. Açığa çıkan iyot tekrar kullanılmak üzere sıklusa devam eder. T3 ve T4, lizozomda tiroglobulinden ayrılarak sitoplazmaya oradan da plazmaya taşınırlar. Bu yol ve kontrol eden süreçler açık değildir. MCT8 (Monocarboxilat transporter 8; Monokarboksilat Taşıyıcı 8) gibi transporterlerin T4 ve/veya T3 içeren fagolizozomun içinde görev almaları olasılığı söz konusudur^{19,23,24}.

Tiroid hücresi içerisinde tiroidal tip deiyodinazlar D1 ve D2, bazal veya TSH uyarımlı olarak T4'ten T3 dönüşümünü sağlarlar. D1 tarafından

katalizlenen bu dönüşüm propiltiyourasil tarafından inhibe edilir. Aslında insanlarda tiroglobulin molekülünde T4/T3 oranı 15/1 iken tiroid bezinden salgılanan T4/T3 oranı 10/1 dir. Graves hastalığında bu yol uyarılarak T3/T4 oranının artması söz konusudur²⁵.

TSH Rolü ve Mekanizması

Tiroid hormonu sentezi, salınımı ve bütün aşamalarında hipotalamustan sentezlenen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizer tiroid sitümölan hormonun (TSH) rolü vardır. Tiroid hücreleri G protein bağımlı reseptör ailesine ait TSHR (TSH reseptörlerini) eksprese ederler. TSHR büyük ekstraselüler NH2 terminal kısım, 7 transmembran kısım ve G protein alt birimi üzerinden GDP'den GTP oluşumunu teşvik eden intraselüler kısımdan oluşur²⁵. 100 kDa ağırlığında ve 744 aminoasit içerir. Sentezi 14. kromozom tarafından kontrol edilir. Ekstraselüler kısım TSH'ın bağlandığı kısımdır. Buraya hormon veya ligand bağlandığı zaman transmembranöz bölümde şekilsel bir değişiklik olur. Bu ise reseptörün aktifleşmesine neden olur. Asıl reseptör G protein alfa alt birimi olmasına rağmen, TSH yüksek konsantrasyonda (fizyolojik dozun 100 katı) olursa G protein q alt birimi (Gq) de aktive eder. Gq aktivasyonu inozitol trifosfat (IP3)- diaçil gliserol (DAG) kaskadını başlatır. Sonrası fosfolipaz C aktivasyonu ve hücre içi Ca⁺² yolu aktivasyonu ile sonuçlanır. Hücre içi Ca⁺² artışı ile tiroid hücrelerine iyot akışı, iyodun H₂O₂ ile oksidasyonu ve tiroglobulin iyotlanması işlemleri gerçekleşir. Gs alfa uyarısıyla cAMP oluşumu ve protein kinaz A yolunun aktivasyonu gerçekleşir. İyot alımı, Tg/TPO/NIS sentezi ve mRNA oluşumu ile tiroid hormon sentezi basamakları gerçekleşir^{26,27}(Tablo 1).

Tablo 1. TSH'nin tiroid hücre işlevleri üzerine etkileri.

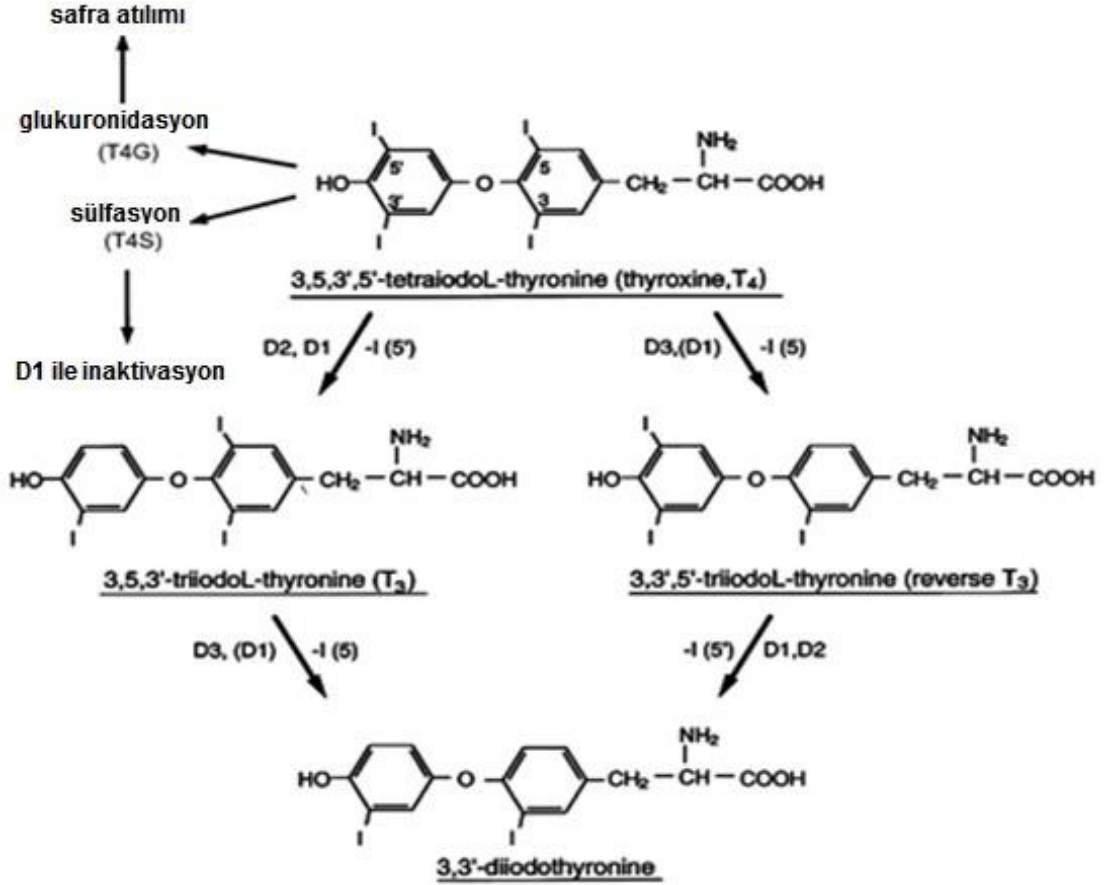
İşlev adı	Etki şekli	Mekanizması
iyot metabolizması	Folikül lümendeki iyot artışı NIS artışı Tiroid kan akımı artışı Tiroid hücrelerinden artmış iyot akışı	Fosfolipaz C cAMP Nitrik Oksit artışı ?
Hormon sentezi	H ₂ O ₂ artışı Tg ve TPO artışı Pentoz fosfat yolundan NADPH artışı	Fosfolipaz C cAMP ?
Hormon sekresyonu	Tiroglobulin pinositozu Plazmaya Tg salınımı Mitogenezis	cAMP cAMP (?) cAMP, fosfolipaz C, IGF1

Mutasyonel analiz yöntemleri ile yapılan çalışmalarda TSHR'nin ekstraselüler kısmında aktif (open; açık) ve inaktif (closed; kapalı) kısımlarının olduğu ve bu bölgelerin uyarılmasıyla veya bu bölgelere karşı oluşan antikörlerin tipiyle hücrenin davranış şeklinin belirlendiği gösterilmiştir. Başka bir ifadeyle TSH'nin bağlandığı ekstraselüler kısmın N-terminal ucuna yakın epitoplara karşı oluşan antikörler sitümölan karakterde iken; membrana yakın bölümlerine karşı oluşan antikörler çoğunlukla blokan karakterdedir²⁶.

TSHR'lerine TSH ve ek olarak tiroid sitümölan antikörler (TSAb), tiroid blokan antikörler (TBAb) ve nötral antikörler bağlanır. Ayrıca yapı benzerliği nedeniyle lüteinleştirici hormon (LH), ve koryonik gonadotropin (hCG) TSHR sinyalizasyonunu aktive edebilir. hCG uyarısı erken gebelik döneminde fizyolojik hipertiroidi oluşumunu açıklar. Tiroid yanında TSHR osteoklastlarda, fibroblastlarda, retroorbital adipositlerde sentezlenir²⁶.

Tiroid Hormonlarının Periferik Dokulardaki Etkisi

Periferik dokulardaki tiroid hormonlarının metabolik değişimleri onların biyolojik güçlerini ve biyolojik etkilerini belirler. T₄, tiroid dokusundan yüksek konsantrasyonda salgılanır. T₃'ün yaklaşık %80 kadarı 5'deiyodinazlar tarafından periferik dokularda T₄'ten türetilir. Geriye kalan iyodotironinler ve onların türevleri olan revers T₃ (3,3',5' triiyodotironin) ve T₂ (3,3' diiyodotironin) periferik dokularda T₃ ve T₄'ten oluşurlar^{14,24,25} (Şekil 2).



Şekil 2. Tiroid hormon metabolizmasının deiyodinasyon ve non-deiyonidasyon metabolizması.

Tiroid Hormonlarının Plazmada Taşınması

İyodotironinler, suda çözünürlükleri iyi olmadığı için plazma proteinlerine geri dönüşlü bağlanarak taşınırlar. En önemli taşıyıcılar; tiroksin bağlayıcı globülün (TBG), eski adıyla T4 bağlayıcı prealbümin olan transtiretin (TTR) ve albümindir. T3'ün %75- 80 kadarı TBG ile geri kalanı diğerleriyle bağlanarak taşınır. Taşıyıcı proteinlerin tablo 2'de verilen farklı özellikleri fonksiyonel açıdan önemlidir. Albümin ve transtiretine göre plazmada daha düşük konsantrasyonda olan TBG; hormonların yaklaşık %70'ini bağlar. Hormon bağlama afinitesi de diğerlerinden çok üstündür. Buna karşın bağlanan hormonların serbest hale geçmeleri daha uzun sürer. Buna göre TBG tiroid hormonları için daha çok depo görevi görür. TGB kan beyin bariyerini aşamamasına rağmen, transtiretin kan beyin bariyerini aşarak T4'ün beyine taşınmasına olanak tanır. Beyin, kendi deiyodinazlarını kullanarak T4'ten T3 sentez eder. Plasentaya T4 sağlayan TBG dir. Fetusun gereksinimi az olmasına rağmen, organogenez safhasında hayati

öneme sahip olan T4 plasental deiyodinazlar ile ayarlanmaktadır. Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin ayrıntılı karşılaştırılması tablo 2'de verilmiştir²⁸ (Tablo 2).

Tablo 2. Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin karşılaştırılması.

	TBG	Transtiretin	Albümin
Mol kütle (kDa)	54.000	54.000 (4 alttip)	66.000
Konsantrasyonu (µmol/L)	0.27	4.6	640
T4 µg/dL için T4 bağlama kapasitesi	21	350	50.000
Plazmada doluluk oranı	0.31	0.02	<0.001
Dağılım hacmi	7	5.7	7.8
Günlük % değişim hızı	13	59	5
Bağlanma oranları (%)			
T4 için	68	11	21
T3 için	80	9	11
Hormonun ayrılma süresi (sn)			
T4 için	20-40	8	<2
T3 için	5-10	<2	<1

Tiroksin Bağlayıcı Globülin (TBG)

Serpin antiproteaz ailesiden karaciğer kökenli %20 karbohidrat içeren ve 54 kDa aminoasit içeren glikoprotein yapıda bir moleküldür. Bu proteini kodlayan gen X kromozomu üzerinde bulunur. Her bir TBG molekülünün T3 veya T4 için tek bir bağlama bölgesi bulunur. Serum konsantrasyonu yaklaşık 270 nmol/L kadardır. T3 ve T4 için yüksek bağlanma afinitesi ile dolaşan tiroid hormonlarının yaklaşık %70'ini taşır. T4 bağlama afinitesi T3 bağlama afinitesine göre 20 kat daha yüksektir. Yarılma ömrü 5 gün kadardır.

TBG düzeyindeki artış veya azalma kan tiroid hormon düzeylerini orantılı olarak değiştirir. Buna karşın serbest tiroid hormonları genelde değişmez. Dokuların gereksinimi olan tiroid hormonları serbest hormonlardan sağlanır. Aynı zamanda hipotalamus- hipofiz- tiroid aksının kontrolü serbest hormon düzeyleriyle yapılır²⁸.

TGB düzeyi ve tiroid hormon bağlanması bazı konjenital, fizyolojik durumlar ve ilaçlar tarafından değiştirilebilir. Gebelik, östrojen kullanımı ve östrojen salgılayan tümörler TBG'nin sialik asit içeriğini arttırarak metabolik klirensinin yavaşlamasına neden olurlar. Bu da artmış TBG düzeyi ile sonuçlanır. TBG düzeyi major sistemik hastalıklarda düşebilir. Androjenik steroidler, glukokortikoidler, danazol ve L-asparaginaz gibi bazı ilaçlar TBG düzeyini düşürürler. Salisilatlar, yüksek dozda fenitoin, fenilbutazon ve

intravenöz furosemid türü bazı ilaçlar TBG'ye bağlanarak T3 ve T4 ayrılmasına neden olurlar. Bu durumda hipofizer uyarı baskılanarak artan serbest hormon düzeyleri normale getirilir. Benzer şekilde heparin; lipoprotein lipaz aktivasyonu ile serbest yağ asitleri salınımını artırır. Bu durum tiroid hormonlarının TBG'den ayrılmasına neden olur. Kanda ölçülen serbest T3 ve T4 düzeyleri yüksek saptanır^{28,29}.

Tiroksin Bağlayan Prealbümin (Transtiretin)

Transtiretin, retinol (VitaminA) bağlayıcı protein ile bir kompleks halinde bulunduğu için bu ismi alır. Glukoz içermeyen yaklaşık 55 kDa büyüklüğünde 4 polipeptid zincirden oluşur. TBG gibi 1/3 kısmı karaciğerde sentezlenir. 2/3 kısmı koroid pleksustan salgılanır. Plazma konsantrasyonu yaklaşık 250 µg /mL kadardır. Her TTR bir mol T4'ü yüksek afiniteyle bağlar. T4 bağlama afinitesi TBG gibi T3'ten daha yüksektir (10 kat). İkinci T4'ü düşük afiniteyle bağlayabilir. Dolaşan T4'ün %10'unu bağlar. T3 ve T4'ün transtiretinden ayrılmaları hızlıdır. Böylece transtiretin hazır kullanılabilir T3 ve T4 kaynağıdır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2 gün kadar, fakat hastalık sırasında azalır. Beyin omurilik sıvısının major tiroid taşıyıcı proteini. Bu yüzden TTR'nin bu bağlamdaki rolü netleşmiş değildir. TTR ağırlıklı olarak T4 taşıyıcı olduğundan fizyolojik koşullarda beyin dokusu kendi oluşturduğu T3'ü kullanma özelliğine sahiptir^{28,30}.

Albümin

Albüminin T3 ve T4 bağlama afinitesi transtiretin ve TBG'den daha azdır. Yüksek konsantrasyonunda plazma tiroid hormonlarının %10-20'sini bağlar. Ayrıca bu hormonlar albüminden hızlı ayrılırlar. Bundan dolayı albümin dokular için başlıca serbest hormon kaynağı durumundadır. Nefrotik sendrom veya siroz gibi hipoalbüminemik durumlarda total tiroid hormon düzeyleri azalırken; serbest hormon düzeyleri normal düzeylerde kalır²⁸.

Plazma tiroid hormonlarının %3-6 kadarı lipoproteinlere bağlanırlar. T4 bağlayıcı lipoprotein 27 kDa boyutunda ve T4 spesifiktir. TBG den daha az afinite ile bağlanır. Rolü tam olarak bilinmemekle birlikte T4'ü spesifik hedef dokulara taşır²⁸.

Serbest Tiroid Hormonlarının Metabolizması

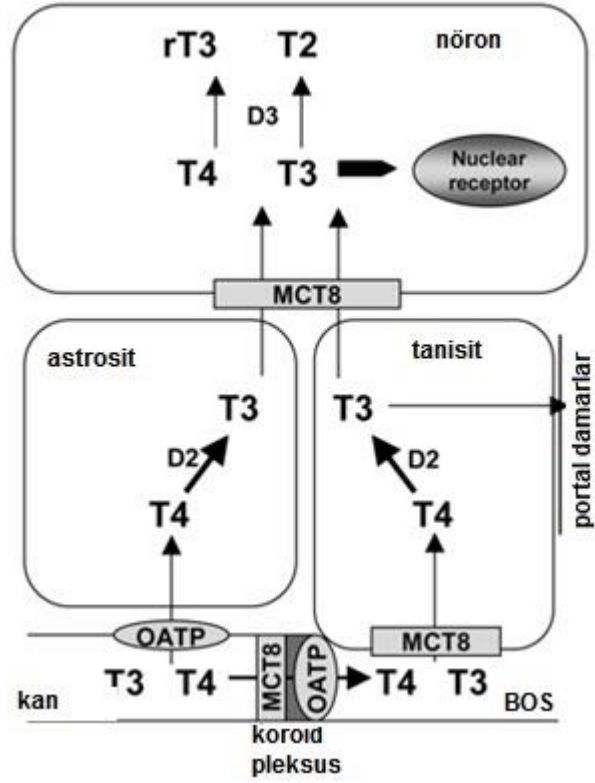
Dolaşımdaki tiroid hormonlarının miktarları Total T4: 45-115 ng/mL; Total T3: 0.8-2.0 ng/mL civarındadır. Buna göre plazma Total T4/Total T3 oranı yaklaşık 50 kadardır. Serbest T4 miktarı: 0.007-0.018 ng/mL, Serbest T3 miktarı: 0.0015-0.0045 ng/mL kadardır. Buna göre plazma Serbest T4/Serbest T3 oranı 4 kadardır. Buna göre T4'ün yaklaşık % 0.02 kadarı; T3'ün yaklaşık % 0.3 kadarı serbest halde bulunur^{31,32}.

Plazmada TBG konsantrasyonu ve saturasyon derecesi serbest T4'ün major belirleyicisidir. TBG büyük molekül olduğundan sınırlı miktarda glomerüler filtrasyona uğrar. Hormonların oluşum hızı ve plazma dağılımları taşıyıcı proteinler ile serbest formları arasındaki geri dönüşümlü dengelerle sağlanır. T4 ve T3 için benzer sabit denklemler kullanılır. T4/TBG bağlı T4 = 1/Ka denklemi serbest hormon düzeyini hesaplamamıza yardımcı olur. Ka denge sabitidir. Bu denkleme göre TBG'de hormon bağlayan yerin boşluk oranı azaldıkça serbest hormon miktarı artacaktır. Yani TBG normalden az T4 bağlarsa serbest fraksiyon (bağlı olmayan) artacaktır. Serbest hormon düzeyleri dokuların hücre içine giren, metabolik ve feedback etkili hormonları oldukları için, dar sınırlar içinde tutulur. TBG artışında serbest T3 ve T4 düzeyleri normal düzeylerde devam ettirilir. Bu mekanizma bu hormonların metabolik klirens hızıyla (MCR) ilişkilidir. Plazma TBG artışı sağlayan östrojen alan bir hasta için total T4 konsantrasyonu artacak, serbest T4 azalacaktır. Bu durumda serbest T4 klirensi azaltılarak T4 salınımı değiştirilmeksizin yeni bir denge ile T4 plazma konsantrasyonu normale getirilecektir³¹⁻³³.

T3 ve T4'ün Hücre İçine Girişleri ve T3'ün Hücre İçi Bağlanması

Tiroid hormonlarının hücre membranında taşınmasındaki ilerlemeler son yıllarda şaşırtıcı düzeydedir. Tek bir hormon transport molekülü MCT8'deki defektlerin; aşırı gelişimsel nörolojik fenotipin nedeni olduğu gösterilmiştir. MCT8, in vitro koşullarda T3, T4, rT3 ve T2'nin hücre zarları arasında taşınmalarını kolaylaştırır. Beyin, kalp, böbrek, karaciğer ve iskelet kaslarından salınır. X kromozomu tarafından kodlanır^{24,34}. T4'ten T3 dönüşümünü sağlayan ve tiroid hormonlarının beyin dokusunda taşınımında rol alan tip2 deiyodinaz astrositom ve tanisitlerde sentezlenir. T4 için diğer spesifik taşıyıcı protein OATP (Organik Anyon Taşıma Polipeptidi) beyin kapillerlerinden salgılanarak

T4'ün kan beyin bariyerini geçmesini sağlar³⁴. Bu moleküllerin nöronlarda hücrelerarası taşınmada etkileri şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. T3'ün santral nöron hücrelerine potansiyel geçişi. (OATP: Organik Anyon Taşıma Polipeptidi; MCT8: Monokarboksilat Taşıyıcı 8)

T4, OATP ile kan beyin bariyerini geçer; OATP ve MCT8 aktivasyonu ile beyin omurilik sıvısına taşınır. Astrosit ve tanisitler içerisinde tip2 deiyodinaz ile T3'e dönüştürülür. T3, muhtemelen MCT8 yoluyla nöronların içine alınır. T3; nöronlarda, nükleer reseptörler yoluyla etkisini gösterir ya da tip3 deiyodinazlarla T2 veya rT3'e yıkılır³⁴.

İyodotironinlerin Deiyodinasyonu

T4 metabolizmasında en önemli yol dış halkanın (5') koparılması ile aktif hormon T3 oluşumudur. Bu dönüşüm tip1 ve tip2 deiyodinazlarla sağlanır. T3'ün %80'den fazlasının kaynağı bu yolla sağlanır. İç halkanın (5) koparılması tip3 deiyodinazlarla sağlanır. T3 ve T4 bu yolla inaktif T3 ve revers T4'e dönüştürülerek inaktive edilir. Bu üç tip deiyodinaz enzimlerinin yapıları birbirine benzerdir. Aktif katalitik merkezlerinde aminoasit selenosistein yapıları içerirler. Selenosisteinler ideal kataliz, oksidoredüksiyon, deiyodinasyon yapmak için

nükleofilik özelliklere sahiptirler. Selenyum, deiyodinasyon reaksiyonu esnasında iyot alıcı konumundadır. Tip1 deiyodinazdaki sistein mutasyonunda bu enzimin aktivitesi yaklaşık 100 kat azalır²⁵.

Selenodeiyodinazların Regülasyonu

Tiroid hormonlarının metabolizması selenodeiyodinazlarla sağlanır. Selenodeiyodinazlar hücre membranının altında bulunurlar. Bunların doku dağılımları farklılık gösterirken aynı dokuda bir arada bulunabilirler. Dokudaki hormon gereksinimine göre gerekli deiyodinaz devreye girer²⁵.

Tip1 deiyodinaz en fazla karaciğer olmak üzere böbrek, tiroid, hipofiz, beyaz yağ dokusu ve kaslarda bulunur. Temel görevi dolaşıma T3 sağlamaktır. Hem 5' hem de 5 deiyodinasyonunu katalizleyerek sırasıyla T3 ve revers T3 oluşumunu sağlar. Daha çok revers T3 oluşumunu katalizler. T3 oluşumunda daha az etkilidir. Selenyum eksikliğinde aktivitesi 100 kat azalır. Açlıkta ve akut streste sentez ve aktivitesi azalır. Amaç T3 oluşumunun azaltılması ile organizmayı korumak olabilir. Aktivitesi hipertiroidi ile artar. Hipertiroidili hastalarda yüksek T3 düzeylerinden kısmen sorumludur. Ayrıca bu enzim propiltiourasil, amiodaron tarafından bloke edilir. Metimazol bu enzime etki etmez²⁵.

Tip2 deiyodinaz ağırlıklı olarak beyin ve pitüiter bezde sentezlenir. Görevi santral sinir sisteminde sabit düzeyde hücre içi T3 hormonu düzeyi sağlamaktır. Bu deiyodinaz dolaşan T4 düzeylerine çok duyarlıdır. Dolayısıyla T4 düştüğünde hızla konsantrasyonu artarak beyin ve pitüiter bezlerinde T3 oluşumunu normal düzeyde tutmaya çalışır. Ters olarak T4 düzeyi arttığında düzeyi azalarak beyin hücrelerini aşırı T3'ten korur. Bir diğer etkisi revers T3'ten T2 oluşturmaktır. Revers T3'te beyin ve hipofizer dokularda bu enzimin aktivitesini modifiye edebilir. Ayrıca ısı oluşabilmesi için yüksek T3 gerekli olması nedeniyle kahverengi yağ dokusunda tip2 deiyodinaz mevcuttur. Bu enzim propiltiourasilden etkilenmezken; organik iyot bileşikleri tarafından bloke edilir^{25,35}.

Tip3 deiyodinaz en çok plasentanın koryonik membranlarında ve santral sinir sisteminin glial hücrelerinde bulunur. Esas görevi T4'ten revers T3 ve T3'ten T2 dönüşümünü sağlamaktır. Hipertiroidi durumlarında aktivitesi artarak beyin ve fetüsün korunmasını sağlar. Ayrıca akut hastalıklarda, malnutrisyonda,

kalp yetmezliğinde T3'ün azaltılıp organların korunması işlevi olduğu bilinmektedir. Sonuçta deiyodinazların tiroid hormonu etkilerinin lokal doku ve hücrel kontrolü, iyot eksikliği veya hastalık durumlarında adaptasyonun sağlanması ve canlıların erken gelişiminde önemli görevleri vardır. T4'ün yaklaşık %80'i deiyodinasyon ile %35'i T3'e ve %45'i revers T3'e metabolize olur. Kalanı karaciğerde glukuronidasyon ve biliyer ekskresyon ve daha az oranda böbrekte sülfasyon yoluyla metabolize olur^{25,35}.

Tiroid Hormon Metabolizmasının Niceliksel ve Niteliksel Yönleri

Tiroid Hormon Metabolizma Hızı

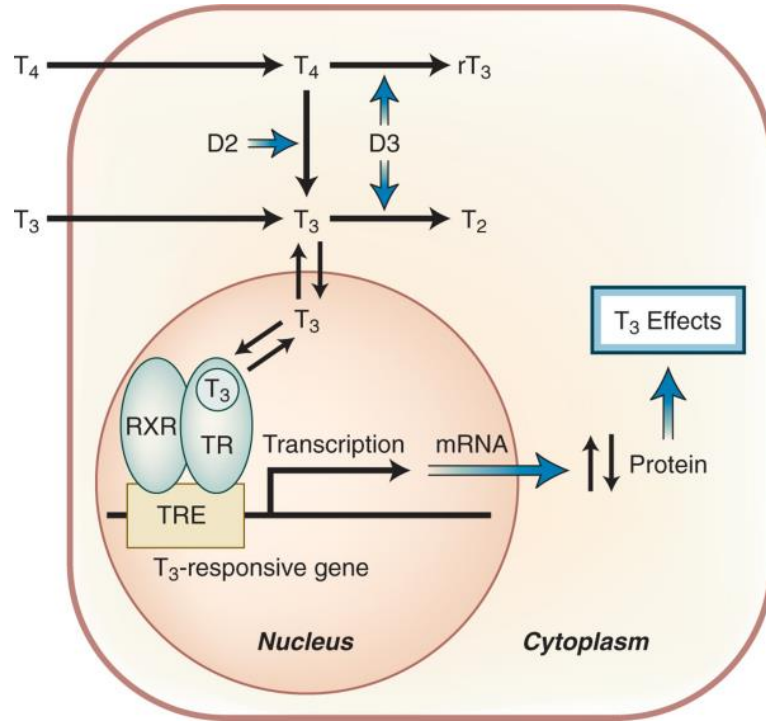
Plazmadaki total T4 konsantrasyonu yaklaşık olarak 8µg/L (100 nmol/L) dür. Ekstratiroidal T4 havuzunda yaklaşık 800 µg/L (100000 nmol/L). Hergün yaklaşık %10 kısmı periferde yıkılır (yarılanma ömrü 6- 7 gün). T3 kinetiği T4 ten farklıdır. Çünkü TGB afinitesi 10- 15 kat daha düşüktür. Hergün %60 kısmı yıkılır. Normal serum T3 konsantrasyonu 120 ng/dL (1.8 nmol/L) dir ve T4'ten 50 kat daha düşüktür. Günlük üretilen T3; 33 µg (50 nmol) kadardır. T3 ün %80- 85 kadarı ve rT3'ün hepsi periferal deiyodinasyonla T4'ten üretilir³⁶. Bu dönüşümün yaklaşık %20-25 kadarı propiltiourasil tarafından inhibe edilir. Başka bir yol olarak T4 ve kısmen T3 glukuronidasyon, biliyer ekskresyon ile kandan uzaklaştırılır. Fenobarbital, fenitoin, rifampisin, sertralin gibi ajanlar bu metabolik olayı hızlandırır^{25,37}. Tiroid hormonlarının karşılaştırmalı özellikleri tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. T3 ve T4 karşılaştırmalı özellikleri.

	T3 (Triiodotronin)	T4 (Tiroksin)
Üretim hızı	50 nmol/gün	110 nmol/gün
Tiroid yapısındaki oran	0.2	1.0
Görelî metabolik gücü	0.2	0.3
Serum konsantrasyonu	Total: 1.8 nmol/L Serbest: 5 pmol/L	Total: 100 nmol/L Serbest: 20 pmol/L
Serbest hormonun totale oranı	0.003	0.0002
Dağılım volümü	40 Litre	10 Litre
Hücre içi miktarı	0.64	0.15
Yarılanma ömrü	0.75 gün	6.7 gün

Tiroid Hormon Aktivasyon Mekanizması

Tiroid hormonları spesifik nükleer tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki ederler. TR'leri tipik olarak spesifik oligonükleotid dizilimleri olan tiroid hormon cevap elemanlarına (TRE) bağlanırlar. TRE'ler ayrıca retinoid X ve retinoik asit reseptörleri gibi başka transkripsiyon faktörlerinin reseptörleriyle heterodimer oluşturabilirler. Bu bağlanma ile bir dizi reaksiyon sonucunda transkripsiyon faktörleri, mRNA oluşumu meydana gelir. mRNA sitoplazmada protein sentezine aracılık ederek gerekli hücre yanıtını sağlar^{14,27}. (şekil 4)



Şekil 4. Tiroid hormonlarının hücre içinde aktivasyon ve inaktivasyonu.

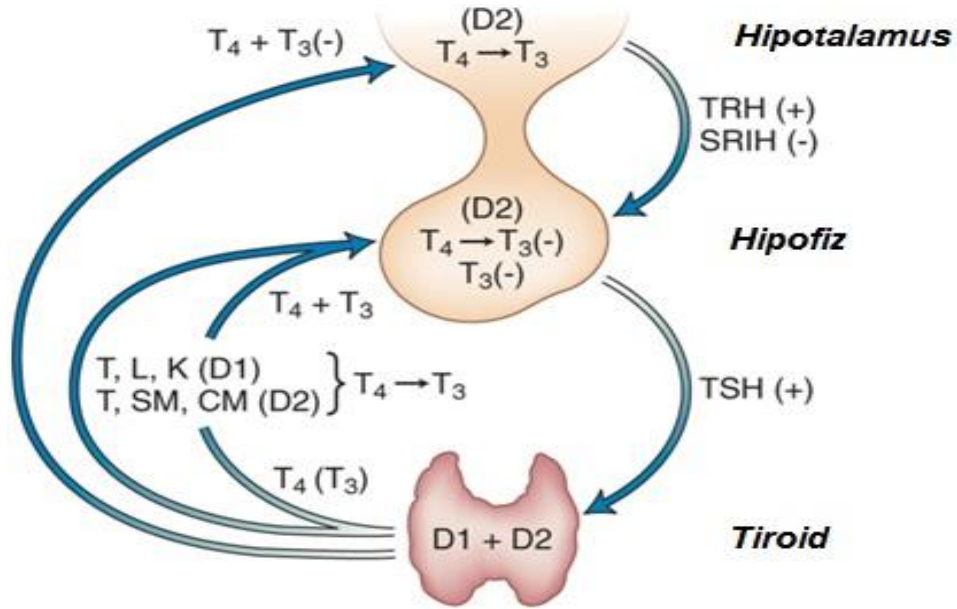
(TR: Tiroid Hormon Reseptörü; TRE: Tiroid Hormonu Cevap Elemanları; RXR Retinoid X Reseptörü; D2: Deiodinaz 2; D3: Deiodinaz 3)

İnsanlarda 17. kromozomda lokalize TR alfa ve 3. kromozomda lokalize TR beta olmak üzere iki adet tiroid hormon reseptör geni mevcuttur. Her gen en az iki ürün oluşturur (TR alfa1 ve 2 ile TR beta1 ve 2). Bu reseptörlerin her biri ligand bağlanan karboksiterminal kısım ve iki sistein içeren DNA bağlanan kısım içerirler. DNA bağlanan kısım hedef genlerin promoter bölgelerindeki TRE'ye spesifik bağlanmalarını kolaylaştırır. Bu reseptörlerin dokulardaki konsantrasyonları farklı oranlardadır. Beyin baskın olarak TRalfa içerirken; karaciğerde çoğunlukla TRbeta, kalp kasında her ikisi bulunur. Bu genomik faaliyetler dışında tiroid hormonlarının RNA oluşumu gerçekleşmeden ortaya çıkan belirli ve hızlı doku cevapları, nükleus dışında T3 ve T4 cevapları vardır. Tiroid hormonu aracılı mikrotübül ilişkili protein (MAP) kinaz kaskadı aktivasyonu ile anjiyogenezin uyarılması buna örnek gösterilebilir. Tiroid hormonlarının bu proteinlere bağlandıkları yakın zamanda gösterilmiştir²⁷.

Tiroid Fonksiyonlarının Regülasyonu

Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid Aksı

Tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonu bu aks ve otoregülasyon elemanları sayesinde iyot tarafından kontrol edilir (Şekil 5). Hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotropik hücreleri uyarır akabinde tiroid hücreleri uyarılarak büyüme ve hormon salgılanması sağlanır. Ayrıca hipofiz ve periferik dokulardaki deiyodinazlar, T₄'ün T₃'e dokuya özgü dönüşümünü sağlayarak tiroid hormon etkilerini ayarlarlar. T₃'ün her bir dokudaki moleküler etkileri, etkileşim kurduğu reseptör alt tipi tarafından, indüklediği veya baskıladığı spesifik gen tarafından ve retinoik asit X gibi yakından ilişkili olduğu reseptörlerle etkileşimine göre belirlenir²⁶.



Şekil 5. Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid aksı.

Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) Sentezi ve Sekresyonu

Bu hormon, hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler çekirdek hücrelerinden sentezlenen piroglutamil histidil prolinamid isimli bir tripeptittir. Bu nöronlardan salınımı katekolaminler, leptin, nöropeptid- Y gibi moleküller tarafından aktive edilir. Hipotalamusun eminensia medialisinde depolanır. Portal venöz sistemle hipofizer saptan anterior hipofize taşınır. Burada TSH ve prolaktin salgılayan hücrelerdeki yedi transmembran geçişli G proteini üyesi,

spesifik membran reseptörlerine bağlanır. Siklik guanizin monofosfat ve inozitol trifosfat aktivasyonu ile sinyal kaskadını aktive eder. Artmış Ca^{+2} ve 1,2-diaçilgliserol oluşumu sonucu protein kinaz C aktive olur. Bu yollar TSH salınımı, TSH alt birimleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu ve tam biyolojik aktivite için gereken posttranslasyonel glikozilasyonu kontrol eder. Hipotalamus dışında beyin, parafoliküler tiroid hücreleri, pankreas beta hücreleri, miyokardiyum, testis ve overde sentezlenebilen TRH hormonunun bu dokulardaki spesifik etkileri anlaşılammıştır. TRH ile uyarılmış TSH sekresyonu pulsatildir. Ortalama salınım amplitüdü her 2 saatte 0.6'mU/L dir. Aynı zamanda sirkadiyen bir ritim de sözkonusudur. Gece yarısı ile sabah 4 arasında pik yapar. Güncel bir konu olması nedeniyle açlıkta TSH salınımının azalması leptin düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir. Leptinin bu etkiyi TRH salınımı üzerinden yaptığı tahmin edilmektedir. Ancak ratlar üzerinde yapılan çalışmalar desteklememiştir. Ayrıca leptin gen mutasyonlarında santral hipotiroidizm saptanmamıştır. Bununla birlikte TRH salınımını inhibe eden asıl etki tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonları hipofizer tirotroplar üzerindeki TRH reseptör sayısını azaltırlar. Dolayısıyla hipertroidide TSH pulsatil salınımı ve gece ani salınımı belirgin baskılanır. Hipotiroidide pulsatil salınımı ve gece ani salınımı artmıştır. Bununla birlikte T3 prepro TRH mRNA düzeyini hipotalamik düzeyde baskılar. Aslında bunun için T3 ve T4 kombine etki ederler. Soğuğa maruziyet, vazopressin ve alfa adrenerjik agonistler TRH salınımını arttırırlar²⁶.

Tirotropin (TSH) Sentezi ve Sekresyonu

TSH hipofizin anteromedial kısmından sentezlenen, non kovalent bağlı, alfa ve beta alt birimlerinden oluşan 28 kDa ağırlığında glikoprotein molekülüdür. 92 aminoasit içeren alfa alt birim, hipofizer lüteinleştirici hormon (LH), foliküler uyarıcı hormon (FHS), ve plasental kaynaklı koriyonik gonadotropin (hCG) ile benzer yapıdadır. Tirotroplarda sentezlenen ve spesifik olan beta alt birimi 112 aminoasit içerir. Normal ve tümöral tirotroplar aşırı alfa alt birimi salgılamakta beta alt birimin salgılanması belli sınırlarda olur. Alfa alt birimin normal plazma aralığı: 0.5- 5µg/L; fakat postmenopozal kadınlarda ve hipofizer tümörlerde salınımı artar. TSH, sentezlendikten sonra aktivite kazanması için endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinde glikozile olmalıdır.

Eklene karbohidrat kalıntıları yarı ömrünü uzatır ve TSH reseptörlerini indükleme yeteneğini artırır²⁶.

Normal TSH düzeyi 0.4- 4.2 mU/L arasındadır. Hipertiroidide azalırken; hipotiroidide artar. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 30 dakika, üretim hızı günde 40- 150 mU/L kadardır. TSH; hem pulsatil (1- 2 saatlik aralıklarla) hem de sirkadiyen (uykudan önce başlar, kortizolden bağımsız, serum T3 ve T4 düzeyleri ile ilişkili olarak dalgalanma şeklinde) salgılanır. Hipotalamus zedelenmesi sonucu oluşan tiroid hipofonksiyonu, hipofizektomi sonrası oluşan hipofonksiyondan daha az şiddetlidir. Hipotalamus destrükte, hipofiz sağlamsa, normali korumak için TSH artıp azalacaktır. TSH ile serbest T4 arasında lineer bir ilişki vardır. Serbest T4 artışında TSH logaritmik azalırken; serbest T4 azalışında TSH logaritmik artar. Bu nedenle hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı sağlam olan bir kişide tiroid durumunu belirlemede TSH çok hassastır^{26,38,39}.

Somatostatin, somatotropin salgılanmasını inhibe eden hormon (SRIH), G proteinlerini inhibe ederek TSH salınımını azaltır. Metaklopramid tarafından dopamin blokajı ötiroid ve hipotiroid hastalarda TSH konsantrasyonunu artırır. Buna bağlı prolaktin artışı ve bunun yaratacağı sorunlar dikkatten kaçmamalıdır. Yüksek dozda verilen glukokortikoidler geçici TSH baskılanmasına neden olurlar²⁶.

İyot Eksikliği

Diyetten iyodun kesilmesi, hızlıca T4 azalışı ve uyarılan TSH artışına neden olur. İlginç olarak T3'te belirgin düşüş olmamaktadır. Hipofizer, hipotalamik veya her ikisinde TSH'ın artışıyla, T4'ten T3 dönüşümü sağlanır. (Tip2 deiyodinaz 5- 20 kat artırılır). Ayrıca artan TSH; sodyum- iyot simporter sistemini, tiroglobülini ve iyot organifikasyonunu artırır. DIT/MIT ve tiroglobülindeki T4/T3 oranı azalır. T4 sekresyonun azalmasına rağmen T3 sekresyon hızı artırılır. İyot eksikliği devam ederse guatr meydana gelir. Orta ağırlıkta iyot eksikliğinde santral sinir sistemindeki Tip 3 deiyodinaz azaltılarak T3'ün dokulardaki ortalama kalma süresini uzatırlar. Dolaşan T4 yaklaşık 10 kat azalana kadar santral sinir sistemindeki T3 normal sınırlarda tutulabilir. T4 ölçülebilir düzeyde olunca bile akut evrede vücudun O₂ metabolizması, termal dengesi devam ettirilebilir. Ancak iyot yetersizliği devam ederse hipotiroidi

semptomları belirginleşir. Total iyot alımı 75 µg/gün altına inene kadar bu kompensatuvar değişiklikler devam eder⁴⁰.

İyot Aşırı Alımı

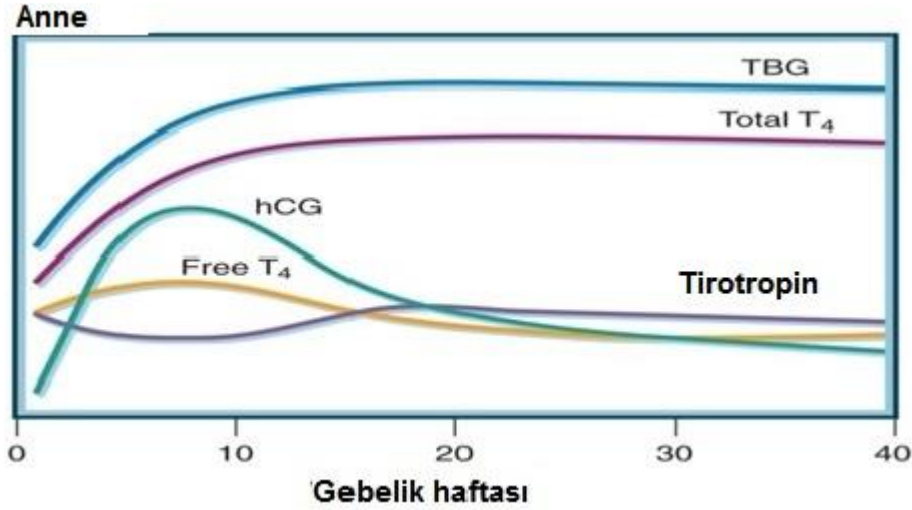
İyot, tiroid hormonu üretimi için gerekli bir substrat olmasına rağmen aşırı alımı hormon üretimini inhibe eder. Bu etkilerini iyot yakalama aşamasında, tiroglobüline iyot bağlanması (Wolff-Chaikoff etki) veya bezden hormon salgılanması aşamalarında gösterebilir. Bu etki geçicidir; 10-14 gün sonra tiroid bezi aşırı iyodun bu etkilerinden kaçır. Bu etkiler iyot alımındaki dalgalanmalara karşı normal fizyolojiyi sağlamaya yöneliktir. Ancak aşırı iyot alımı uzun sürerse Graves hastalığı, nodüler guatr veya normal bezlerde, hormon salınımı aşırı arttırılarak hipertroidizme neden olur (Jod- Basedow etki)⁴⁰.

Gebelerde, Fetüste ve Yenidoğanlarda Tiroid fonksiyonları

Gebelik ve Tiroid

Gebelik, tiroid metabolizmasını tüm yönleriyle etkiler. İlk trimesterde TGB artışına bağlı olarak total T3 ve T4 konsantrasyonları normal kadınlara göre 1.5 kat artar. Alfa alt birimleri TSH ile aynı olan plasental hCG artışına bağlı olarak serbest T4 düzeyleri artar. Gebeliğin 20. haftasında normale döner. Terme kadar ılımlı miktarlarda azalmaya devam eder. TSH özellikle ilk trimesterde azalmaktadır. Aslında bu durum gebelikte artan hormon ihtiyacı ile gelişmektedir. Tiroid Bağlayıcı Globülin artışı, plazma volüm artışı ve plasenta tarafından salgılanan Tip3 deiyodinazın T3 ve T4 inaktive edici etkisinin azalması bu ihtiyacı karşılayabilir. Primer hipotiroidizmli gebe kadınlarda artan ihtiyacı karşılamak için levotiroksin dozunun %40- 50 civarında artırılması gerekir. Artan T4 ihtiyacını karşılamak için iyot alımının artırılması gerekir. Özellikle 2. ve 3. trimesterde artan glomerüler filtrasyon hızıyla idrar iyot klirensi artar. Bu dönemde iyot ihtiyacı karşılanamazsa T4 düşer, TSH artar. Brüksel’de endemik bir bölgede yapılan bir çalışmada gebelerin % 70’inde % 20 ve daha fazla tiroid büyümesinin olduğu ve artmış TSH oranıyla ilişkili olduğu görülmüştür. Doğum sonrası TBG seviyesi 6- 8 haftada normale gelince tiroid fonksiyonları çoğunlukla normalleşir⁴¹⁻⁴³ (Şekil 6).

Gebelik sırasında otoimmünite baskılanır. Graves hastalığı olan gebelerde tiroid reseptör sitümölan antikorlar ilk trimesterde artabilir. Ancak 2. ve 3. trimester boyunca baskılanır. Doğumdan sonra ilk birkaç ayda şiddetlenebilir. Hashimoto hastalığında antikor titreleri düşer. Doğum sonrası fazda akut T hücre eksenli tiroid hücre destrüksyonu ile postpartum tiroidit hastalığı gelişebilir⁴¹⁻⁴³.



Şekil 6. Gebe kadınlardaki tiroid hormon değışiklikleri.

Fetal Tiroid Fonksiyonu

Fetüste tiroid hormon metabolizması (T4 yıkımı) erişkin bir insandan vücut kütle başına yaklaşık 10 kat daha hızlı çalışır. Tip3 deiyodinaz fetal dokularda aşırı sentezlenir. Karaciğer, deri, trakeobronşial epitelyum, üroepitel doku ve gastrointestinal dokuda bulunur. T3'ü sürekli ve hızlı bir şekilde revers T3'e dönüştürerek inaktive eder. Amaç her durumda fetüsü hormon etkilerinden korumaktır. Bu sayede subnormal düzeyde T3 ve artmış revers T3 oluşur^{43,44}.

Fetal tiroid fonksiyonları ilk trimesterin sonunda 11- 12 haftadan sonra başlar. Sonrasında tiroid bağlayıcı globülin, total T3 ve T4 ve TSH artmaya başlar. Tiroid hormon sekresyonu ise muhtemelen gebeliğin ortalarında 18- 20. haftalarda başlar. TSH düzeyleri 24- 28. haftalarda pik yapar. T4 düzeyi 28. haftada pik yaparken T3 düzeyi gebelik süresince düşük kalır. Doğumda TSH düzeyinde ani bir yükselme, T3 ve T4'te yükselme ve revers T3'te düşme gözlenir. Bunlar doğumdan sonra 1 ay içinde normale dönerler^{41,44}.

Anne- Fetüs Etkileşimleri

Fetal hipofiz-tiroid aksı anneden bağımsız ayrı bir birim olarak çalışır. TSH'ın, anneden fetusa transplasental geçişi ihmal edilebilir düzeyde iken; T4 için bu doğru değildir. Kord kanındaki T4 konsantrasyonu ile maternal T4 konsantrasyonu arasında önemli konsantrasyon farkı vardır. Kord kanında 1/6 oranındadır. Bu yüzden maternal T4 fetal dokuya geçmeye eğilimlidir. Bu geçiş artarsa Tip 3 deiyodinaz devreye girerek revers T3 oluşumunu hızlandırır⁴³.

Yenidoğanlarda Tiroid Fonksiyonları

Ortalama total T4 düzeyi kord serumunda 12 µg/dL (150 mmol/L) kadardır. Yenidoğanda serum TBG miktarı armıştır. Ancak anneninki kadar değildir. Serbest T4 konsantrasyonu anne kanından biraz daha düşüktür. Kord serum T3 konsantrasyonu düşük (50 ng/dL), revers T3 yüksektir. Doğum sonrası TSH artarak 2- 4 saat içerisinde pik yapar. Başlangıç düzeyine 48 saatte geri döner. Üst seviye 60 mU/L olarak tipiktir. Bu yüksek TSH düzeyi doğum sonrası sıcaklık düşmesine karşı yenidoğan sıcaklığını ayarlar. TSH yükselişine cevap olarak serum T3, T4 ve tiroglobülin konsantrasyonu doğum sonrası birkaç saatte artar. 24 saat sonra hipertiroidik sınırlara ulaşabilir. TSH'daki bu dalgalanma kuşkusuz T3'teki artışa ve Tip1 ve Tip2 deiyodinazların T4'ten T3 dönüşümüne bağlıdır⁴³.

Prematur bebek immatür hipotalamus- hipofiz- tiroid aksına sahip olduğundan T3, T4 ve TBG gestasyonel yaşına uygun olarak düşüktür. TSH dalgalanmaları zayıftır. Respiratuar distres sendromu ve beslenme problemleri meydana gelir. T4'ten T3 dönüşümü bozulmuş, tip3 deiyodinaz aktivitesi artmıştır. Bu değişiklikler yetişkin insanlarda başka hastalıklar olduğunda aynıdır. Bu grupta konjenital hipotiroidi sıklığı artmıştır. Bundan dolayı preterm doğan bütün bebeklere bu gözle bakılmalı ve gerekirse tedavi edilmelidir. Yenidoğanda ve çocuklarda tiroid hormonu üretim hızı, vücut ağırlığına göre erişkinlerden daha yüksektir⁴³⁻⁴⁵.

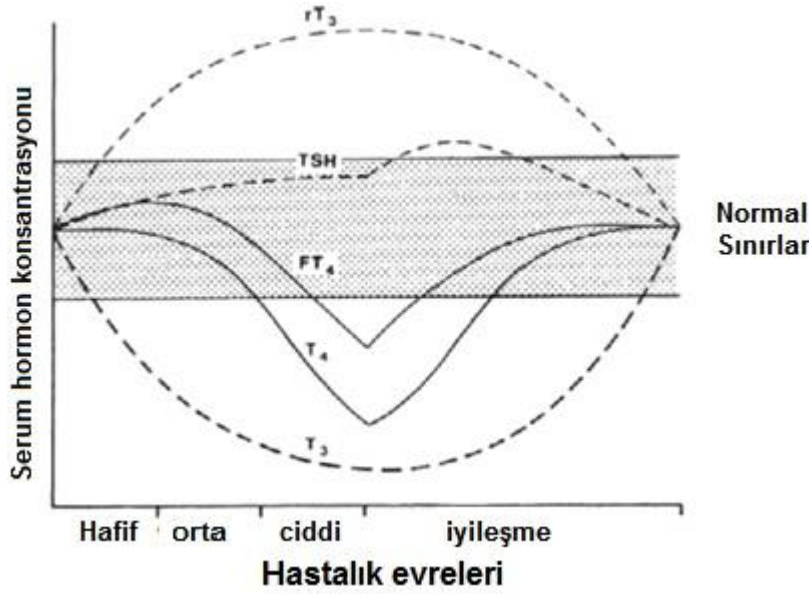
Yaşlanma ve Tiroid

Sağlıklı yaşlı hastalarda sT4 normal, fakat göreceli TSH düşüktür. Hala bazı anlaşmazlıklar olmasına rağmen serum T3 düşüktür. Sekizinci ve

dokuzuncu dekatlardan sonra T4'ten T3 dönüşümü ve TSH düşüklüğü belirginleşir⁴⁶.

Açlık ve Hastalıklarda Tiroid Fonksiyonları

Beslenme eksikliği ve hastalıklarda tiroid fonksiyonlarında görülen bir dizi değişiklikler benzerdir. Bu değişiklikler santral TSH azalması, periferde T4 aktivasyon azalması ve serum bağlayıcı proteinlerdeki değişikliklere bağlıdır. Açlıkta serum T3 konsantrasyonu %50'den daha fazla azalır. Total veya serbest T4 düzeyi değişmeden revers T3 artar⁴⁷ (Şekil 7).



Şekil 7. Açlık ve hastalıklarda tiroid fonksiyonları.

Bu değişimler, tip1 ve tip2 deiyodinaz etkisi ile T4'ten T3 dönüşümünün azalması ve revers T3 klirensinin tip3 deiyodinaz etkisi ile azalmasından kaynaklanır. Tip2 deiyodinazların rolünü araştıran son yıllardaki bir çalışmada iskelet kasında bu enzimin komplet eksikliği saptanmış yoğun bakım hastalarında, T3 üretilmediği için ölüm kaçınılmaz olmuştur. Tip3 deiyodinaz aktivitesi artışı T4'ten revers T3 oluşumunu arttırken T3'ün diiyodotironine dönüşümünü arttırır. Kalori kısıtlamasında tip3 deiyodinazların aktivitesinin artışının ne anlama geldiği henüz bilinmiyor. Açlık süresince bazal oksijen tüketimi ve kalp hızı düşer. Nitrojen dengesi başlangıçta negatifken sonradan normale döner. Açlık devam ederken ekzojen verilen T3 ile metabolizmanın normale geldiği görülmüştür. Bu yüzden T3 düzeyinin açlıkta ve/veya hastalıkta azalması, enerji ve nitrojen dengesinin sağlanması için bir koruma mekanizması

olarak yararlıdır. Aksine fazla beslenme, özellikle karbohidrat alımında T3 üretim hızı, T3 plazma düzeyi ve termogenez artarken; revers T3 haliyle azalır^{25,47}.

Hastalık sırasında, aynen açlıktaki gibi T3 ve pulsatil TSH sekresyonları azalır. Revers T3 artar. Bu bulgular düşük T3 sendromu, hasta ötiroid sendromu veya nontiroidal hastalık olarak isimlendirilir. Hastalık devam ederse, hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı daha fazla baskılanarak serbest T4 azalmasıyla sonuçlanır. Bu paraventriküler nüleuslardaki TSH mRNA azalmasıyla ilişkilidir. Özellikle infeksiyonlarda, T3 düşüşüne küntleşmiş TSH cevabı, 3. ventrikülün tabanında yerleşmiş tanisitler tarafından sentezlenen tip2 deiyodinaz aktivitesine bağlı olarak bu bölgede T3 üretimi artar. T3 düşmesine paralel olarak artan İnterlökin 6 seviyesinin bu hipotalamik değişikliklere neden olup olmadığı bilinmiyor. Dopamin ve glukokortikoid gibi ajanlar, TRH- TSH aksını baskılayarak bu değişikliklerin daha abartılı olarak ortaya çıkmasına neden olurlar. Miyokard infarktüsü, pnömoni, cerrahi prosedür, piyelonefrit gibi kritik hastalıklarda bu değişimler paralel olarak fazladır. Kritik durum devam ederse serbest T4, TSH hem kanda hem de farklı dokularda azalır^{25,48}.

Tiroid Hastalıklarında Laboratuvar

Laboratuvar testleri klinik muayenenin doğrulanması ve tanı konulması için çok değerlidir. Laboratuvar testleri 5 ana kategoriye ayrılır⁴⁹.

- 1) Hipotalamus- hipofiz- tiroid aksını değerlendiren testler
- 2) Serum T3 ve T4 düzeyini ölçen testler
- 3) Tiroid hormonlarının dokulardaki etkisini ölçen testler
- 4) Otoimmün tiroid hastalıklarda kullanılan testler
- 5) Tiroidin iyot metabolizmasını ölçen testler

Hipotalamik- Hipofizer Tiroid Aksı Testleri

TSH

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en duyarlı belirteçtir. Plazmadaki serbest hormon düzeylerine hassastır. Günümüzde kullanılan immünoimetrik ölçüm yöntemleri, tiroid fonksiyonları değerlendirmede yüksek duyarlılığa sahiptir. İmmünoimetrik ölçüm yönteminde, TSH molekülü

yüzeyindeki bir epitopa, sıçandan elde edilmiş TSH antikoru bağlanır. TSH yüzeyindeki başka bir epitopa saptanabilir bir işaret taşıyan ikinci bir monoklonal TSH antikoru bağlanır. Radyoizotoplar (I^{125}), kalorimetrik ölçülebilen enzimler, floresan madde işaretleyici olarak kullanılabilir. Bu teknik çok spesifik, sensitif ve hızlıdır. Radyoimmünoessey teknikleri de kullanılır ancak daha az duyarlıdır. TSH konsantrasyonu immünometrik yöntemle ölçüldüğünde, laboratuvarlar arasında hafif farklılıklar olmakla birlikte 0.4- 4.2 mU/L düzeyindedir. Üst sınırın daha düşük olması gerektiği yönünde tartışmalar olmakla birlikte hastalık ve riskli popülasyonun %96 kadarını temsil etmektedir. TSH salınımının diürinal olduğu, akşamın erken saatlerinde pik yaptığı ve öğleden sonra en alt düzeye indiği akılda tutulmalıdır. Sınırdan anormal değer ortalama bir hafta içinde tekrarlanmalıdır. Ölçümün duyarlı olduğunu söyleyebilmek için saptamanın alt sınırı 0.02 mU/L'den küçük olmalıdır. Serbest alfa alt birimi TSH, FSH, LH ve hCG'de ortaktır ve genellikle 1- 5 µg/L olarak normal ölçülür. Beta alt birimi ortak değildir. LH, FSH üretim artışı (postmenopozal kadınlarda) veya TSH üretim artışı (primer hipotiroidi) durumlarında serbest alfa alt birimi düzeyi artar. Aynı zamanda anterior hipofizde glikoprotein üreten tümörlerde alfa alt birimi artar. Alfa alt birimi ölçümü bu durumları göstermek için nadiren kullanılır⁴⁹⁻⁵¹.

Tiroid Disfonksiyonlu Hastalarda TSH

Aşırı tiroid hormonu sentezine bağlı hipertiroidizmde ve/veya herhangi bir nedenden dolayı aşırı tiroid hormonu olan tirotoksikozda TSH düzeyi normalin altına iner. Düşüklük; alt limitle 0.1 mU/L arasında ve 0.1 mU/L'nin daha altında olmak üzere iki kategoride incelenir. İlk kategoridekiler subklinik hipertiroidi; ikinci kategoridekiler genellikle semptomatik hipertiroidi ve artmış serbest T4 düzeylerini gösterir. Hipotalamik veya hipofizer hipotiroidizm olanlarda, TSH sıklıkla normal veya hafif yüksektir. Primer hipotiroidideki hastalarda serum TSH düzeyi çok yüksek değerlere çıkabilir. TSH düzeyi ile klinik bulgular arasında doğrusal ilişki vardır. TSH düzeyi 5- 15 mU/L arasında olanlarda serum serbest T4 tipik olarak düşük- normal, serbest T3 düzeyi normaldir. Eğer hem TSH hem de serbest T4 hormonlarının her ikisi yüksekse, otonom TSH salınımı TSH üreten adenom, tiroid hormon direnci veya hipertiroidi gibi görünen ölçüm artefaktı olabilir^{49,52}.

Total T3 ve T4

Sensitif ve spesifik immünoasseylerle ölçülebilir. Ancak tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin plazma konsantrasyonları veya bağlanma affiniteleri değiştiğinde hatalı sonuçlar çıkabilir. Örneğin gebe bir kadında östrojen artışına bağlı tiroksin bağlayıcı globülin artıp; total T4 yüksek saptandığında yanlışlıkla hipertiroidi tanısı konabilir. Bununla birlikte serbest hormon düzeyleri TSH yanıtına göre hormon durumunu daha iyi yansıttığından, total hormonların ölçümüne rutinde gerek yoktur⁴⁹.

Serbest T3 ve T4 Ölçümleri

İmmünassey veya equilibrium diyalizi yöntemleri kullanılarak serbest T3 ve T4 hormon ölçümleri yapılır. Serbest T4 kitleri, T4'ün sadece bağlı olmayan fraksiyonlarını ölçme üzerine odaklanırlar. Kit antikoruna bağlanıp plazma proteinlerine bağlanmayan tiroksin analog traser oluşturulur. Bunlar TBG düzensizliklerini gerçek serbest T4 anormalliklerinden ayırt etmede kesin sonuç verirler. Bununla birlikte total T4'teki varyasyonlardan bir dereceye kadar etkilenirler. Bu kitler genel olarak yeterince doğru sonuç verme, düşük maliyet ve kolay kullanıldıkları için en sık kullanılan ölçüm yöntemleridir. Equilibrium diyalizi, tamponlu bir serum örneğinin sadece serbest haldeki T4 geçişine izin veren bir membran kullanılarak yapılan işleme dayanır. Bu yöntem genel olarak maliyeti yüksek ve kullanışsızdır. Total ve serbest T3 konsantrasyonları da belirtilen spesifik kitler ile ölçülebilir. Serum T3 ölçümü; T3'ün yükseldiği ve T4'ün normal kaldığı T3 tirotoksikozunda, hipertiroidizmin ciddiyetini tanımlamak ve tedaviye cevabı monitorize etmek ve graves hastalığında T3/T4 oranının T3 lehine arttığını görmek açısından önemlidir. Revers T3 de otomatik cihazlarla ölçülebilir. Hipotiroidizmi, tiroid dışı hastalıkların tiroidi etkilediği durumlardan ayırmak için yararlı olsa da klinik kullanımı sınırlıdır. T4'ün yaklaşık % 0.02'si ve T3'ün % 0.3'ü serbest haldedir. Serumdaki normal değerleri; serbest T4 için 0.7-2.5 ng/dL (9- 30 pmol/L); serbest T3 için 0.2- 0.5 ng/dL (3- 8 pmol/L) kadardır. Serbest hormon düzeyi, hücrelere giren ve etkin olan esas hormonu yansıttığı için önemlidir. Hipertiroidilerde serbest hormon düzeyleri artarken, hipotiroidilerde azalır. Ayrıca çeşitli hastalıklarda, serbest hormonların düzeylerini daha doğru belirleyebilmek için serbest hormon indeksleri ve tiroid hormonu bağlanma oranı ölçülebilir. Çeşitli hastalıklara bağlı tiroid bağlayıcı

globülin değişimlerinde ötiroidinin sağlanması için bağlanma oranları deęiŖecektir. Gebelik, östrojen kullanımı, infeksiyon ve hepatitler, biliyer siroz gibi hastalıklarda bağlanma oranı artarken; androjen kullanımı, yüksek doz glukokortikoid kullanımı, aktif akromegali vb durumlarda bağlanma oranı azalacaktır⁴⁹.

Serum Tiroglobülin Ölçümü

Tiroglobülin; tiroid glandında sentez edilerek lümene salınan ve kolloid içinde depolanan 660 kDa ağırlık ve 5496 aminoasit içeren glikoprotein yapıda bir moleküldür. %10 karbohidrat içerir. Hormon sentezinde iyodotironinlerin yan yana gelmesinde, iyod bağlanmasında ve tiroid hormonlarının depolanmasında görev alır. Tiroide özgü bir molekül olduğu için hipertiroidi, gland destrüksyonu (tiroiditler) ve diferansiye tiroid kanserlerinde sentezi artar. TSH baskılama tedavisi, sekonder hipotiroidi ve primer hipotiroidilerin bazılarında (tiroid atrofisi, blokan antikora bağlı hipotiroidler, genetik sentez kusurları, total tiroidektomi sonrası ve radyoaktif iyot tedavisi sonrası) sentezi azalır. Tiroglobülin, 0.1 ng/mL ye kadar düşük düzeylerde duyarlılığı olan testlerle ölçülebilmektedir. Anti tiroglobülin antikora varlığında serum düzeyi yanlış olarak düşük saptanabilir. Normal serum konsantrasyonu 20- 50 ng/mL arasındadır. Günümüzde tiroglobülin ölçümü için iki endikasyon vardır. İlki; diferansiye tiroid kanserlerinde total tiroidektomi sonrası nüksün belirlenmesi; ikincisi tiroglobülin düzeylerinin baskılanmış bulunduğu ekzojen tiroid hormonu alımına bağlı tirotoksikozun, tiroglobülin düzeyinin normal veya yüksek olduğu endojen tirotoksikozisten ayrılmasıdır. Tiroglobülin 1 ng/mL altında ise nüksün olmadığı kolayca söylenebilir. Malign nodüllerin benign nodüllerden ayırımında yararlı değildir. Benign tiroid hastalıklarının hemen hepsinde bölgenin iyot durumu ile ters ve bezin büyüklüğü ile doğru orantılı olarak tiroglobülin yüksek olabilir. Bu endikasyonlar dıŖında istenmemelidir^{49,53}.

Tiroid Antikora Ölçümü

Tiroid antikoraının tespiti, Graves hastalığı veya Hashimoto hastalığı gibi otoimmün tiroid hastalıklarının tanısını koymada yardımcıdır. Tiroid hücre antijenlerinin bir veya daha fazlasına karşı oluŖurlar. Laboratuvar olarak ölçülen üç antikor daha önemlidir. Bunlar anti tiroglobülin (anti Tg), anti tiroid peroksidaz

(anti TPO) ve TSH reseptör antikoru (TSH rAb) olarak isimlendirilirler. Anti Tg, tiroglobüline karşı oluşan antikordur. Tiroglobülin molekülünün büyüklüğü ve değişkenliğinden dolayı bu antikolar anti TPO'ya oranla daha sık yükselir. Ancak daha az spesifiktir. Titreleleri farklı olsa da anti TPO ile paralel salgılanır. Ancak anti TPO'nun tersine ortalama 5 yıl içinde serumda saptanmayabilir. Anti TPO ise; tiroisit harabiyetine sebep olan sitotoksik antikordur. Mikrozomların hepsine karşı oluşursa anti mikrozomal antikor, sadece tiroid peroksidaz enzimine karşı oluşursa anti TPO olarak adlandırılır. Anti Tg ve anti TPO normal populasyonun %10 kadarında yüksek saptanır. Subakut tiroidit, sessiz tiroidit ve postpartum tiroiditlerde düşük titrede pozitif saptanabilirler. Yapılan çalışmalarda anti TPO yüksekliğinin pozitifliği ileride gelişebilecek tiroid hastalığı ile ilişkiliyken; sadece anti Tg yüksekliği bu açıdan önemsizdir. Bunun dışında tanısal önemi olan bazı hastalıklarda yüksek oranda pozitif saptanırlar (Tablo 4). Tiroid hasarına sekonder gelişirler. Genellikle immünglobülin G yapısında ve poliklonal yapıdadırlar. Bu yapılarının patogenezdaki önemi belirsizdir⁵⁴.

TSH reseptör antikoları ise; TSH reseptörünün membran dışındaki bazı aminoasit dizinlerine karşı oluşmuş olan antikolarlardır. Bunlar uyarıcı ya da bloke edici olabilirler. Graves hastalarının % 80-95'inde pozitif olan uyarıcı antikolar, normal kişilerde veya etkilenmemiş hastalarda saptanmaz. Bu antikolar birkaç özel durumda kullanılırlar. Gebe kadınlarda bebeğin riskini belirlemede, laktasyonda olan kadınlarda postpartum tiroiditin gravesle ayırıcı tanısının yapılmasında, görünen oftalmopati varlığı olan ötiroid hastalarda graves tanısı konulmasında ve graves hastalığında antitiroid tedavinin kesilmesi veya remisyon riskinin saptanmasında TSH reseptör antikolarının saptanması yararlı olabilir^{54,55}.

Tablo 4. Bazı durumlarda tiroid otoantikoları.

Gurup	Anti Tg	Anti TPO	TSH rAb
Genel popülasyon	% 5- 20	% 8- 27	% 0
Graves hastaları	% 50- 70	% 50- 80	% 85- 95
Hashimato tiroiditi	% 80- 90	% 90- 100	% 10- 20
Hasta yakınları	% 40- 50	% 40- 50	% 0
İnsülin bağımlı DM	% 40	% 40	%0
Hamile kadınlar	% 14	% 14	% 0

Referans ve Normal Değer Kavramı

Klinik laboratuvar verilerinin tıbbi yorumu karşılaştırılmalı karar verme sürecidir; laboratuvar test sonuçları referans değerlerden kaynaklanan referans aralık ile karşılaştırılır. Bu nedenle klinik laboratuvarlar ve üretici firmalar tarafından güvenilir referans değerlerin sağlanması gerekmektedir. Referans aralık yaygın olarak kullanılmakta, ancak yetersiz (sıklıkla normal değer, bazen beklenen değer) tanımlanmakta, yaygın olarak normal değer olarak bilinmekte olan sağlıklı bireyleri tasvir etmektedir. Hastalık süreçlerinin çoğu ve biyolojik analitlerle ilişkili olarak devamlı değişiklikler oluşmakta, hastalıkta normal ve anormal değer sıklıkla örtüşebilmektedir. Sonuç olarak normal değer her zaman hastalık yokluğunu göstermediği gibi normal değer sınırlarını aşan değer her zaman hastalık olduğunu göstermemektedir; bu bağlamda normal teriminin muğlak olduğu göz önünde bulundurulmalıdır¹.

İstatistiksel anlamıyla normal dağılım ya da Gaussian dağılıma uyan veriler grubu (biyolojik veriler her zaman normal dağılım gösteren çan eğrisi grafiğine uymaz) epidemiyoloji yönünden değerlendirildiği zaman, %95 aralıktaki değerler normal olarak alındığında, %5'lik dış alanlardaki normal bireylerin mutlaka hasta olduğu kabul edilmektedir. Klinik yönden değerlendirildiğinde, sağlığın göreceli bir kavram olduğu düşüncesine ters düşmektedir¹.

Bireyin hangi sağlık durumlarında normal olduğunu belirlemek, yine zor işlemdir. Çünkü aynı kişi bile, hayatının farklı dönemlerinde farklı sağlık durumlarında bulunabilmektedir. Bu nedenle, "normal" terimi terk edilerek, karşılaştırmada temel alındığı için, yerine daha kesin ve daha az kafa karıştırıcı "referans" teriminin daha uygun olacağı görüşü ilk defa Grasbeck ve Saris tarafından tanımlanmıştır^{1,56,57}.

IFCC ve ICSH'in Belirlediği Tanımlamalar

IFCC'nin EPTRV (Expert Panel on Theory of Reference Values; Referans Değerler Teorisi Uzman Paneli) ve ICSH (International Council for Standardization in Hematology; Hematolojide Standardizasyon için Uluslararası Konsey)'in önerdiği tanımlamalar; uluslararası organizasyonlar tarafından kabul görmüştür^{1,5}. Bu tanımlamalar:

Referans birey: İyi tanımlanmış belli kriterlere göre test için seçilmiş bireylerdir. Not: Bireyin sağlık durumunun çok iyi tanımlanmış olması gerekir.

Referans popülasyonu: Tüm referans bireylerini içeren gruptur. Not: Referans popülasyonunu oluşturan üyelerin sayıları çoğu kez bilinmemektedir. Bu yüzden referans popülasyonu kavramı hipotetik bir kavramdır.

Referans örnek grubu: Referans popülasyonundan seçilmiş yeterli sayıda bireyden oluşan gruptur.

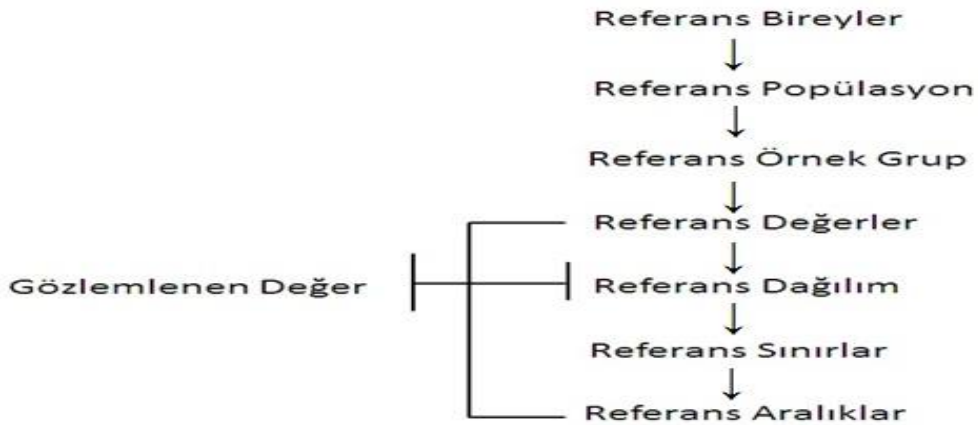
Referans değer: Referans bireylerden elde edilen değerlerdir. Not: Referans değerler referans örnek grubundan elde edilir.

Referans dağılımı: Referans değerlerin oluşturduğu dağılımdır. Not: Referans popülasyonun dağılımıyla ilgili hipotezler, referans örnek grubunun referans dağılımları kullanılarak uygun istatistiksel metotlarla test edilebilir.

Referans sınır: Referans dağılımdan elde edilen bir değerdir ve referans değerlerin tanımlayıcı bir ölçütüdür.

Referans aralık: iki referans sınırı arasında kalan aralıktır. Genelde alt referans sınır 2,5 persentil ve üst referans sınır 97,5 persentildir (bu iki referans sınırlarının arası referans grubundaki değerlerin %95' ini içermektedir).

Gözlemlenen değerler: Test edilen bireylerin (örneğin hastalar) laboratuvar test sonuçlarıdır ve bu değerler; referans değerler, referans dağılımlar, referans sınırlar veya referans aralıklarıyla karşılaştırılır⁵ (Şekil 8).



Şekil 8. Referans tanımları.

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 metotlarla ölçülmesi durumunda mevcut verinin transferi şeklinde sıralanabilir⁵⁸.

IFCC ve NCCLS önerilerine göre referans aralıklarının 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 yürütülür⁵⁹.

Referans Bireylerin Seçimi

Referans değerlerin belirlenmesinde referans bireylerin seçimi önemli olduğu kadar zor bir aşamadır. Geleneksel olarak klinik laboratuvarlar sağlıklı bireylerden elde edildiği ifade edilen referans değerleri kullanmaktadırlar. Ancak sağlıklı olma çok iyi tanımlanmış bir durum değildir. Özellikle yaşla beraber hastalık ve sağlık arasındaki hipotetik sınır kayabilmektedir. Referans bireylerin seçiminde anketler kullanılarak kriterlere uyan bireylerden veriler toplanabildiği gibi, belirlenen toplumdaki rastgele seçilen bireylerin verileri değerlendirilerek de seçim yapılabilmektedir. Referans aralıklar topluma dayalı veya bireye dayalı da değerlendirilebilmektedir. Laboratuvara başvuran bireylerden hesaplama yöntemleri denenmekte, hastane popülasyonundan seçme de uygulanmaktadır^{5,60-62}.

Referans bireyler grubuna hangi bireylerin seçileceği bir dizi kriter ile belirlenir. Bu kriterler referans popülasyonun tanımını, sağlık veya ilgilenilen

hastalık için spesifikasyonları içerir. Tablo 5’de sağlıklı ilişkili referans bireylerin seçimi için önemli olan dışlama kriterleri belirtilmektedir⁵.

Tablo 5. Referans birey seçiminde muhtemel dışlama kriterleri.

Alkol alımı	Yakın zamanda hastalık hikayesi
Kan donörü olma	Laktasyon
Anormal kan basıncı	Obezite
İlaç bağımlılığı	Oral kontraseptif kullanımı
İlaç kullanımı (reçeteli)	Gebelik
İlaç kullanımı (reçetesiz)	Yakın zamanda ameliyat hikayesi
Çevresel faktörler	Sigara kullanımı
Genetik faktörler	Yakın zamanda transfüzyon hikayesi
Açlık ve tokluk durumu	Gereksiz fazla vitamin alımı
Hastanede yatma	

Referans popülasyonunun iyi belirlenmesi gerekir. Bu popülasyon kişinin kendisi (kişinin sağlıklı dönemlerinde elde edilmiş olan test sonuçları), hastane dışı (sağlıklı varsaydığımız popülasyon) veya hastane popülasyonu olabilir. Hatta daha spesifik değerlere ulaşmak isteniyorsa, hasta grupları bile ayrı popülasyonlar olarak ele alınabilirler. Referans popülasyonu, istatistiksel bir çalışmada genelde varsayılan ve hedef alınan, ancak ulaşılması çok zor ya da imkânsız olan kitleyi temsil eder. İdeal olan tüm popülasyonun muayene edilmesi ve kriterlere uyanlar arasından rastgele referans bireylerin belirlenmesidir. Fakat bu birçok nedenden dolayı pratikte mümkün değildir. Bundan dolayı referans popülasyonunu en iyi şekilde temsil eden referans bireylerin seçiminde birkaç yöntem geliştirilmiştir⁶³.

Direkt (Doğrudan) Örnekleme Yöntemi

Bireylerin ana toplumdaki tanımlanmış kriterlere göre seçimidir. IFCC ve NCCLS’nin referans değerlerin hesaplanmasıyla ilgili standartları referans bireylerin direkt örnekleme ile seçilmelerini önermektedir. Bu yöntemde, belirlenmiş kriterlere göre hazırlanan anket formları doldurulup, sonra bireylerin tetkikleri yapılır. Tablo 6’da NCCLS C28-A standartlarına uygun olarak, örnek anket formundan yararlanılarak hazırlanan anket formu görülmektedir⁵.

Tablo 6. 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:	İRİK:	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 DERECESİ? (HAFİF) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (AĞIR)					
SON ZAMANLARDA HİÇ RAHATSIZLANDINIZ MI?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE ZAMAN?				VE NEDEN?					
REÇETE EDİLMİŞ İLAÇ ALIYOR MUSUNUZ?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE?				SÜRESİ:					
EN SON İLAÇ NE ZAMAN ALDINIZ?				ADI:					
VİTAMİN İLACI ALIYOR MUSUNUZ?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE?									
İŞİNİZDE TEHLİKELİ KİMYASAL MADDELERE MARUZ KALIYOR MUSUNUZ?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE?				SÜRESİ:					
SİGARA KULLANIYOR MUSUNUZ?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE ŞEKİLDE?				NE KADAR?		SÜRESİ:			
ÖZEL DİYET UYGULUYOR MUSUNUZ?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE LÜTFEN TANIMLAYINIZ				SÜRESİ:					
HANGİ TİP TUZ KULLANIYORSUNUZ (İYOTLU-İYOTSUZ)									
ALKOL KULLANMA ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE ŞEKİLDE?				HANGİ SIKLIKTA?		SÜRESİ:			
EN SON ALKOL NE ZAMAN ALDINIZ?									
BİR DOKTOR KONTROLÜ ALTINDA MİSİNİZ?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NEDEN?									
RAHATLATICI İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ?				(E)		(H)			
EVET İSE NE?				HANGİ SIKLIKTA?		SÜRESİ:			
SON ZAMANLARDA HASTANEYE YATTINIZ MI?				(E)		(H)			
NE ZAMAN?				NEDEN?					
AİLENİZDE GEÇİRİLMİŞ BİR HASTALIK VAR MI?				(E)		(H)			
EĞER VAR İSE TANIMLAYIN:									
SON GÜNLERDE ASPİRİN YADA AĞRI KESİCİ ALDINIZ MI?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE?				NE ZAMAN?					
SON GÜNLERDE SOĞUK ALGINLIĞI VE ALLERJİ TEDAVİSİ GÖRDÜNÜZ MÜ?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE?				NE ZAMAN?					
SON GÜNLERDE HİÇ ANTİASİT VEYA MİDE İLACI ALDINIZ MI?				(E)		(H)			
EĞER EVET İSE NE?				NE ZAMAN?					
DİYET HAPİ 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?					

Her birey seçilirken bu faktörlerin etkisi altında olup olmadığına bakılır, bu kriterler seçim esnasında uygulamanın yönüne göre iki şekilde kullanılabilir. **A priori** uygulamada analiz yöntemi ile ilgili bilgiler çok sayıda ve çok iyi biliniyorsa bireyler tanımlanmış kriterlere göre seçilir ve örnekler toplanır, ileriye dönük bir ayırım işlemidir, kriterler bireyler seçilirken kullanılır. **A posteriori** uygulamada analiz yöntemi ayrıntılı bilinmiyor ve hakkında yeterli bilgi toplanamıyorsa, bireylerden örnekler alınır. Analiz yapıldıktan sonra, ayırma yapılır ve alt gruplara bölünür, geriye dönük bir ayıklamadır⁸. Bu metod yeni bir

analit veya laboratuvar testi hakkında sınırlı bilgi varsa uygulanır ve analit kantitesini biyolojik veya preanalitik faktörlerin nasıl etki ettiği bilinmemektedir⁵.

İndirekt (Dolaylı) Örnekleme Yöntemi

Bireylere dikkat edilmeksizin, analiz sonuçlarının kayıtlı bulunduğu veritabanından belli kurallara uygun şekilde test sonuçlarının seçimidir.

İndirekt örneklendirmenin temel prensibi: klinik laboratuvarlarda üretilen sonuçların çoğunluğu tam olarak Gaussian bir dağılım göstermeseler bile, normale yakın bir dağılım halinde çıkmaktadır. Çok fazla sapma veya herhangi bir gruplaşma olmamak şartı ile bu dağılımın içindeki gerçekte Gaussian tipe uyan bölümü alınabilir. Bu amaçla, indirekt örneklendirme ile toplanan verileri değerlendirebilen çeşitli istatistiksel analiz yöntemleri tanımlanmıştır. Bu metotlar bilgisayar sistemlerinin yardımı ile de oldukça kolay uygulanır hale gelmiş ve yaygınlaşmışlardır^{9,64,65}.

İndirekt örneklendirme yoluyla veri toplanmasında da uyulması gereken bazı hususlar vardır; bunları şöyle sıralayabiliriz:

1. Kullanılan örnek dağılım, referans popülasyonunun bir parçası olmalıdır. Bunun için en uygun yöntem hasta verileri seçilirken hastane kayıtlarının kullanılmasıdır. Buradan taburcu edildiği andaki tanısı ve demografik bilgileri elde edilebilir.
2. Örnek referans dağılımı ünimodal olmalıdır, ancak yatık bir dağılım olabilir. Dağılımın içinde homojeniteyi bozacak gruplaşmalar olmamalıdır.
3. Verilerin yoğunlaştığı bölge, dağılımın moduna uymalıdır. Moddan uzak bölgedeki birikmeler büyük olasılıkla hastalıkla ilişkili verilerdir.
4. Total dağılım ile örnek dağılımın modları birbirlerine yakın olmalıdır⁶⁴⁻⁶⁸.

Birey Örneklerinin Toplanması ve Analitik Prosedür

Laboratuvarlardan elde edilen bilgilerin geçerli olabilmesi için analitik yöntem ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olmalıdır. Doğruluk, kesinlik, hassasiyet, doğrusallık, geri elde, interferans karakteristikleri belirlenmiş olmalı ve izlenebilirliği günlük kalite kontrol verileriyle kanıtlanmalıdır¹.

Bir testin analiz prosedürü klinisyen tarafından istenmesinden, test sonuçlarının klinisyene ulaşmasına kadar geçen süreyi kapsar. Referans aralığı belirleme çalışmalarında da buna benzer bir prosedür uygulanır¹.

Preanalitik Evre

Örnekler toplanmadan önce bireylerin hazırlanması, laboratuvar koşullarının sağlanması ve analizden önceki işlemler gibi preanalitik standardizasyonun sağlanması hem biası engeller veya minimize eder, hem de bu etkenlerden dolayı varyasyonun ortaya çıkmasına engel olur. Preanalitik faktörler biyolojik ve metodolojik olarak iki ana başlık altında etki ederler⁶⁹⁻⁷¹.

Tablo 7’de bu değişkenler sistematik olarak sıralanmıştır.

Tablo 7. Preanalitik faktörler.

Bireyin hazırlığı	Örnek toplanması	Örneğin işlenmesi (Analize hazırlık)
En son yediği yemek içeriği ve ne zaman yediği	Toplama sırasındaki çevre koşulları	Taşınması
Farmakolojik ajan alıp almadığı ve zamanı	Zaman	Pıhtılaşma süresi
Biyolojik ritmlere göre örnek zamanı	Vücut postürü	Serum / plazmanın ayrılması
Fiziksel aktivite	Örnek tipi	Korunması
Örnek toplamadan önceki istirahat süresi	Örnek alma bölgesi	Analize hazırlanması
Stres durumu	Ekipman	
	Teknik	

Analitik Evre

Referans değerlerin kullanılabilmesi için analitik performansı etkileyen faktörler; ekipmanın tanımlanması, su da dahil reaktifler, ham verinin tipi ve hesaplama yöntemleri de dahil analiz yöntemi, kalite kontrol ve uygunluk kriterleri, gün içi ve günler arası değişkenler, kalibrasyon standartları gibi koşul olan özelliklerin açıklanması gerekir. Eksternal kalite değerlendirme programları sonuçları ile doğruluk verileri de değerlendirilir. Açıklanan bu özellikler diğer araştırmacıların aynı çalışmayı yapabileceği ve rutin laboratuvarlarda hasta sonuçları alındığı zaman referans değerlerin karşılaştırılabileceği şekilde

olmalıdır. Referans ve gözlenen değerlerin karşılaştırılabilir olması için aynı analitik yöntem kullanılmış olmalıdır⁵.

Postanalitik Evre

Postanalitik evre, test sonuçlarının çıkmasından klinisyene veya araştırmacıya ulaşmasına kadar geçen süredir. Bu evrede otomatize cihazlarla donatılmış laboratuvar bilgi sistemi bulunan laboratuvarlarda hata olasılığı oldukça düşüktür. Ancak çıkan sonuçlar el ile kayıt ediliyorsa laboratuvar çalışmasının dikkatsizliği veya dalgınlığı hata oranını artırmaktadır⁷².

Referans Değerlerin İstatistiksel Analizi

Referans için alınan birey örneklerinin analizinden sonra veriler bir araya toplanarak istatistiksel olarak incelenir. Bu incelemeler referans değerlerin uygun gruplara ayrılmasını, her grubun dağılımının değerlendirilmesini, aşırı uç değerlerin belirlenmesini ve referans aralıklarının saptanmasını içerir⁵.

Verilerin Toplanması

Analiz sonrası elde edilen referans verileri hangi bireylerden oluşursa oluşsun, tıbbi geçerlilik için tanımlanmış uygun koşullarda elde edilen verilerden hesaplanmalıdır. Referans değerlerin kullanılabilmesi için, aşağıdaki koşullara mutlaka uyulmalıdır.

1. Referans bireyler açık ve ayrıntılı olarak tanımlanmalı ve kaydedilmelidir.
2. Klinik karar verilirken, karşılaştırılan parametreden başka, karşılaştırılan grup referans grubuyla benzer olmalıdır. Örneğin: Hastalık var /yok kararında, hasta, sağlıklı olduğuna karar verilmiş olan referans grubuyla karşılaştırılırken, terapötik ilaç izlemede doz ayarlamada aynı hastalığı geçirmiş ve semptomları ilaçla yok edilmiş grup referans alınır.
3. Birey örneklerinin alındığı analiz örneklerinin hazırlandığı koşullar standardize edilmelidir.
4. Ölçü birimleri aynı olmalıdır.
5. Sonuçların elde edildiği analiz yöntemleri mümkün olduğu kadar standardize olmalı ve analitik kalite kontrolü kanıtlanmış olmalıdır.

6. Tüm testlerin tanısai duyarlılığı, tanısai özgüllüğü, prevalansı ve yanlış kararlara neden olduğu zaman yol açtığı mali ve klinik zarar mutlaka bilinmelidir⁵⁸.

Referans Değerlerin Gruplara Ayrılması

Gruplara ayırmanın amacı bireyler arasındaki varyasyonların en aza indirilmesidir. Sınıf içi varyasyon ne kadar az ise o kadar dar ve duyarlı referans aralık hesaplanır. Genel olarak, sınıflar arasında istatistiksel olarak farklılık varsa referans değerler alt gruplara ayrılmalıdır⁷⁰.

Gruplara ayırmada en önemli ve en sık kullanılan iki ölçüt cinsiyet ve yaştır. Sıklıkla postnatal, infant, puberte, premenopozal, menopozal ve yaşlılık hallerinde değişim daha belirgindir. Veri setinin gruplandırılması referans aralığı hesaplanmasında önemli bir noktadır. Gaussian dağılımlara uyan ve modülasyona uğramayan verilerde gruplandırmaya gerek yoktur. Ancak biyolojik veriler genellikle Gaussian dağılımlara uymazlar ve sağa ya da sola yatık dağılırlar. Çünkü biyolojik verilerde modülasyona yol açan faktörler çok fazladır. Dağılımlardaki bu gruplaşmanın nedeni olan faktörler Tablo 8’de sıralanmıştır. Bu faktörler de ilgili NCCLS dokümanında belirtilmiştir. Çalışmanın sonunda istatistiksel olarak gruplar arasında önemli bir fark olup olmadığına bakılabilir, bu amaçla Student’s t- test kullanılan en yaygın analiz yöntemidir. Bu test iki farklı grubu karşılaştırmada kullanılır; ANOVA (Analysis Of Variance; Varyans Analizi) yöntemi ise ikiden fazla grubun olduğu durumlarda kullanılmaktadır⁷³⁻⁷⁵.

Tablo 8. Sağlıkla ilişkili referans değerleri için gruplara ayırma kriterlerine Örnekler.

Yaş	Örnek alınırkenki vücut postürü
Kan grubu	İrk
Biyoritm	Cinsiyet
Diyet	Menstrüel siklus
Açlık veya tokluk	Gebelik dönemi
Egzersiz	Örnek alım saati
Coğrafi yerleşim	Tütün kullanımı

Kemik yaşı, boy ve vücut kütle indeksi gibi ölçütler, çocukların sınıflandırılması için, gerçek yaştan daha iyi belirleyicidirler⁷⁶.

Veri Dağılımının İncelenmesi

Elle veya bilgisayar ortamında oluşturulan histogramda; dağılım eğrisinin görüntüsü değerlendirilir.

Değerlerin Gaussian dağılım eğrisine uygunluğu değerlendirilir. Sağa çarpık ($g_s > 0$), sola çarpık ($g_s < 0$), daha dik ($g_k > 0$), daha basık ($g_k < 0$) olabilir. Genellikle biyolojik değişkenlerden elde edilen veriler simetrik normal dağılıma uymamakta, sağa/sola çarpık asimetric dağılım göstermektedir.

Dağılım aşağıda belirtilen maddeler dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

1. Dağılım sınırlarından çok fazla sapan veriler (aşırı uç değerler) yanlış değerleri gösterebilir. Aşırı uç değerlerin araştırılarak, hesap dışı bırakılması gerekir.
2. Dağılımın bimodal veya polimodal olması, birden fazla alt grubun bulunduğunu gösterir. Bu durumda referans bireylerinin seçimindeki kriter yeniden değerlendirilmelidir veya yaş, cinsiyet ve diğer faktörlere göre gruplara ayırma gözden geçirilmelidir.
3. Dağılımda asimetri ve normalden farklı tepeleşmelerde, diklik veya basıklık birlikte değerlendirilmelidir.
4. Görsel incelemenin diğer yararı da hesaplamalardan elde edilecek aralıklar hakkında bilgi vermesidir^{77,78}.

Referans Aralık Sınırlarının Saptanma Yöntemleri

Klinik yorumlamalarda hastanın laboratuvar sonuçları iki sınır arasındaki referans aralığıyla karşılaştırılır. Bu aralık farklı yollarla hesaplanabilir:

Parametrik Yöntem

IFCC'nin önerisi Parametrik yöntemdir; non- parametrik yöntemlere göre çok daha komplikedir ve veri sayısı yüksek olunca bilgisayar istatistik programları gerekir. Parametrik yöntemde yüzdeliklerin hesaplanmasında dağılımın Gaussian dağılım olduğu varsayılır. Bundan dolayı parametrik yöntemde, kritik aşama, verilerin dağılımının hipotetik Gaussian dağılımına göre uyum iyiliği testi ile değerlendirilmesi gerekliliğidir. En basit test kümülatif dağılım grafiğinin Gaussian olasılık kağıdında çizilmesidir. Gaussian olasılık kağıdında, Gaussian dağılımı temeline dayalı, lineer olmayan dik eksen vardır.

Dağılım Gaussian ise eğri düz çizgi olmalıdır. Fakat düz çizgiden sapmaların görsel olarak değerlendirilmesi çok zordur, çünkü grafikteki dik uzaklıklar lineer değildir. Uyum iyiliği testi yapan birçok istatistik program bulunmaktadır (Çarpıklık ve diklik katsayılarına dayalı test, Kolmogorov- Smirnov testi veya Anderson- Darling testi gibi). Referans dağılım Gaussian dağılımından anlamlı olarak farklı değilse 2,5 ve 97,5 yüzdeler ortalamasının her iki tarafına iki SD eklenerek hesaplanır. Daha kesin hesaplamak için,

$$2,5 \text{ yüzdeler} = x - 1,96 \times SD$$

$$97,5 \text{ yüzdeler} = x + 1,96 \times SD \text{ formülleri kullanılır.}$$

Referans dağılım Gaussian değil ise, matematiksel transformasyon ile Gaussian dağılımına uyması sağlanabilir. Sıklıkla karşılaşılan bir gözlem sağa çarpık (pozitif çarpıklık) dağılımların logaritmik transformasyonlarının daha çok Gaussian dağılıma uyum gösterdiği görülmüştür. Diğer durumlarda karekök transformasyonların daha uyum sağladığı gözlenmektedir. Logaritmik ve karekök transformasyonların daha çok kullanılması bu nedenlerden dolayı önerilmektedir. Bu iki transformasyon ile başarılı olunamazsa başka transformasyonlar denenebilir. Gaussian dağılımlarda elde edilen güven aralıkları non-parametrik yöntemlerin güven aralıklarından daha dar çıkmaktadır; bu da daha kesin bir yaklaşımda bulunulmasına olanak sağlar^{67,79,80}.

Non-Parametrik Yöntemler

Bu yöntemler non- Gaussian dağılımlarda tercih edilirler. Özellikle hastane kayıtlarının kullanıldığı veri setlerinde tercih edilirler. Ancak dikkat edilmesi gereken nokta her bir alt grup için gerekli veri sayısı en az 120 olmalıdır. Bu sayının altındaki veri setlerinde ise modifiye yöntemler kullanılır. Bunlardan en çok kullanılanı “Non- parametrik yüzde tahmini yöntemidir”. Bu yöntem alt ve üst değerleri kesin olarak bildirir. Bu nedenle modifiye yöntemlerin çoğu bu yöntemi baz almaktadır. Burada dağılımın %95'lik kısmını kapsayan %2,5 ile %97,5'lük alana eşdeğer noktalar aranır. Bunun için veriler küçükten büyüğe doğru sıralandıktan sonra aşağıdaki formüller kullanılır:

Alt değer= 0,025 x (n+1)

Üst değer= 0,975 x (n+1)

'n' veri sayısını belirtmektedir. Eğer kúsuratlı rakamlar çıkarsa yuvarlama yapılır. Örneğin, 18.5 çıkan bir alt değer 19'e yuvarlanır. Böylece 19. Sıradaki veri dağılımının alt noktası olarak tanımlanır, aynı Şekilde üst nokta da belirlenir. Diğer bir yöntem Wilks tarafından tanımlanan "non- parametrik tolerans aralığı yöntemidir". Veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır ve sıra numaralarına eşdeğer olan değerler veri sayısı ve güven aralığına göre bu tablolardan çıkarılır. Burada yüzde tahmin yönteminde olduğu gibi dağılımın kesin bir yüzdesine uyan sıra değeri yerine, tablodan veri sayısı ve güven aralığına uyan değerler elde edildiği için %95'lik bölge dağılımında deęiŐen bölgelerde lokalize olabilmekte ve güven aralığının derecesine göre fazla geniş ya da dar ıkabilmektedir^{67,77,79-81}.

Referans Gruplardaki Veri Sayısının Önemi

Referans grupları değerlendirilirken elimizde yeteri kadar verinin olması gerekir. Çünkü veri sayısının çokluğu kullanılacak metodun güvenilirliğini artırır. Dağılımı etkileyen faktörler uç değerler ve veri sayısıdır. Özellikle uç değerler veri sayısının azlığında dominant hale geçerler ve dağılıma olumsuz etki ederler. Dağılımın iyi tanımlandığı Gaussian dağılımlarda kullanılan veri sayısı daha düşük olabilir. Ancak laboratuvar verileri genelde Gaussian dağılıma uymaz. Bu durumda düşük veri sayıları oldukça anormal sonuçlar verebilmektedir. Referans sınırların saptanmasında kullanılan yöntemlerde NCCLS, kaç veri olması gerektiğini ilgili dokümanında belirtmektedir. Buna göre parametrik olmayan yöntemlerde %90 güven aralığı için 120, %95 güven aralığı için 153,%99 güven aralığında ise 198 verinin yeterli olduğu ileri sürülmektedir. 120 verinin altında ise modifiye non- parametrik yöntemler kullanılarak daha iyi sonuçlar alınabilir^{5,82,83}.

AŞırı Uçlarda Gözlenen Değerlerin (Sapan Değerler) Belirlenmesi

Bireysel farklılıklar (ırk, yaş, diyet) nedeniyle sağlıklı örnek grubunda bile uç değerlere rastlanabilir, kaldı ki sağlık durumunu onaylamak da güçtür. Bu

nedenle çeşitli istatistiki yöntemler kullanılır. Parametrikte istatistik normal dağılıma uygunluğu kabul edildikten sonra, Aritmetik ortalamanın ± 3 SD veya ± 4 SD sınırları dışındaki değerler atılır ve hesaplamalara katılmaz.

Non- Parametrik istatistik kullanılacaksa aşırı uç değer saptanması: Dixon metodu, Blok prosedürü, Standart sapmanın kullanılması, Grubbs T istatistiği, Boxplot çizimlerinde cut-off bulma yaklaşımı (Tukey metodu) gibi istatistiki yöntemler kullanılmaktadır³⁵⁻³⁹. NCCLS C28-A'da yer aldığı biçimde Dixon Aralık İstatistiği, D/R Kuralı kullanılarak yapılır. D; en uç değer yanındaki değer R; tüm veriler arasındaki aralık $D/R > 0.33$ ise veri hesaba katılmaz⁸⁴⁻⁸⁶.

Boxplot Çizimlerinde Cut-off Bulma Yaklaşımı (Tukey Metodu)

Burada da veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır. %75 ve %25 persentil değerleri baz alınarak alt ve üst değer bulunur. Bunun için aşağıdaki formüller kullanılır;

$$(\%75. \text{ percentil} - \%25. \text{ percentil}) \times 1,5 = X$$

$$\text{alt değer} = \%25. \text{ percentil} - x$$

$$\text{üst değer} = \%75. \text{ Percentil} + x$$

alt değer altındaki ve üst değer üstündeki değerler uç değer olarak belirlenir ve dışlanır⁸⁷.

Referans Değerlerin Alt Gruplara Ayrılması

Referans aralıklarının alt gruplara ayrılmasında daha önce yapılan çalışmalarda alt gruplara bilimsel ayırma yöntemleri olmasına rağmen, tam olarak araştırmacılar fikir birliği sağlayamamışlardır. NCLLS tarafından Harris ve Boyd Metodunu önermekte, Sinton yönteminin kullanılabileceğini ifade etmektedir⁵.

Sinton Yöntemi

Bu yöntemde, alt grupların ortalamaları arasındaki fark kombine referans değer üst ve alt sınırları arasındaki farkın %25'ini aşarsa grupların ayrılması gerektiğini önermektedir⁸⁷.

Referans Aralıklarının Transfer Edilebilirliği

Bir laboratuvarın test listesindeki her test için güvenilir referans aralığının belirlenmesi ana görevlerdendir. Fakat, her laboratuvarın hesaplama kapasitesi bulunmamaktadır; çünkü, bu pahalı ve zahmetli bir iştir. Bundan dolayı, başka bir laboratuvarda hesaplanmış olan referans değer diğer bir laboratuvarda kullanılabilir. Yalnız kullanılabilmesi için aşağıdaki koşullar yerine getirilmelidir:

1. Popülasyonlar tanımlanmalı ve özellikleri birbirleriyle örtüşmelidir.
2. Her iki laboratuvar verileri de aralarında analitik bias bulunma durumu açısından kontrol edilmelidir.
3. Her iki laboratuvarın analitik performansı birbirleriyle uyumlu olmalıdır.
4. Örnek alınmadan önce bireylerin hazırlanması ve örneklerin alınması ve işlenmesi her iki laboratuvarda standardize programlarla yapılmalıdır⁵⁸.

Referans Aralığının Validasyonu (Geçerliliğinin Teyit Edilmesi)

Her laboratuvar kendi referans aralığını belirleyemeyebilir; ancak belirlenmiş referans aralığını teyit etmesi gerekir.

Referans aralığını alıcı laboratuvar kendi laboratuvarından homojen 20 örnek seçer ve ölçüm yapar. Ölçüm sonucundan % 10'u veya 2 ölçüm sonucu veya daha azı referans aralığının dışındaysa referans aralığı kabul edilir ancak, 3 veya daha çok sonuç referans aralığının dışındaysa tekrar 20 örnek seçilir ve denir, yine 3 veya daha çok sonuç referans aralığının dışında gözlenirse yeni referans aralığı belirlenmelidir⁵.

Klinik laboratuvar tarafından üretilen sonuçların referans aralıklarına göre nasıl sunulması gerektiği de önemli bir konudur. Üretilmiş olan bir sonucun raporda tek başına verilmesi yerine, yanında referans aralığı ile birlikte sunulması gerekir. Buna ek olarak raporda, çıkan sonucun referans aralığına göre yüksekliği ya da düşüklüğü de belirtilmelidir. Sonuçlar referans aralıkları ile aynı sırada, o test için kullanılan birimler de mutlaka verilmelidir. Eğer referans aralığı cinsiyet ve yaş gibi faktörlere göre ayrı ayrı saptanmış ise bu durumda raporda da referans aralıkları bu faktörlere göre gruplandırılarak sunulmalıdır⁸⁸.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Grupları

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. Belirlenmiş verilere göre hasta seçimi yapılmadı. Çalışma grupları, Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 15.05.2011 ile 01.11.2013 tarihleri arasında kan tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4 ve sT3) çalışılan ve sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların kayıtlı verileri ile oluşturuldu. Yatan hastaların verileri, gebeler değerlendirmeye alınmadı. Gebelerin referans aralıkları ayrıca belirlenmiştir. Tablo 9'da çalışmaya alınan testler ve referans kitlesinin dağılımı görülmektedir.

Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi

Analiz için alınan kan örnekleri hastanemize ayaktan başvuran hastalardan elde edilmiştir. Hastaların kanları yaklaşık 12 saatlik açlık sonrasında, sabah saat 08: 00 ile 12: 00, öğleden sonra ise 13: 00 ile 16: 00 saatleri arasında alınmıştır.

Uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılan kan örnekleri, 20 dakika bekletildikten sonra 4000 devir/dakika'da 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrılmış ve bu serumlar otoanalizöre yüklenmiştir.

Kullanılan Cihaz ve Kitler

Hasta verileri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılan Advia Centaur XP (Siemens Diagnostics, Tarrytown, USA) hormon otoanalizöründen elde edilen sonuçlardan toplanmıştır.

Bu çalışmada seçilen parametreler sT3, sT4,TSH'dur. Cihazda Siemens Diagnostics firmasından temin edilen orijinal kitler kullanılmıştır.

Kitlerin kalibrasyonu Siemens Diagnostics firmasından temin edilen kalibratörlerle ve kontrolü BİO- RAD Laboratories (BİO- RAD Laboratories, Irvine, USA) tarafından temin edilen kontrol serumları ile (iç kalite kontrol) yapılmıştır. Dış kalite kontrolü ise BİO- RAD Laboratories firması tarafından sağlanan kontrol serumları kullanılarak EQAS (External Quality Assurance Services; Dış Kalite Güvence Hizmetleri) programı ile aylık periyotlarla gerçekleştirilmiştir

Tablo9. Çalışmaya alınan testler ve referans kitesinin dağılımı.

NO	TEST ADI	BAŞVURU TÜRÜ								
		TÜM AYAKTAN BAŞVURANLAR			AYAKTAN BİR KEZ BAŞVURANLAR			AYAKTAN BİR KEZ BAŞVURANLAR (AŞIRI UÇLAR ATILMIŞ)		
		KADIN	ERKEK	TOPLAM	KADIN	ERKEK	TOPLAM	KADIN	ERKEK	TOPLAM
1	TSH	46.954	16.847	63.801	27.787	12.440	40.227	23.921	12.027	35.948
2	TSH 1.TRİMESTER	556	---	556	499	---	499	489	---	489
3	TSH 2.TRİMESTER	112	---	112	107	---	107	105	---	105
4	sT4	33.723	12.515	46.238	18.459	9.093	27.552	17.854	8.991	26.845
5	sT4 1.TRİMESTER	146	---	146	126	---	126	126	---	126
6	sT3	10.928	3.739	14.667	7.715	2.957	10.672	7.579	2.935	10.514
7	sT3 1.TRİMESTER	123	---	123	97	---	97	96	---	96
TOPLAM		92.542	33.101	125.643	54.790	24.490	79.280	50.170	23.953	74.123

YÖNTEMLER

TSH Ölçümü

ADVIA Centaur TSH testi, iki antikordan sabit miktarlarda kullanılan direkt kemiluminometrik teknoloji kullanılarak gerçekleştirilen iki bölgeli bir sandviç immün testidir. Lite reaktif içindeki birinci antikor akridinyum esteri ile işaretlenmiş olan bir monoklonal fare anti- TSH antikorudur. Solid faz içindeki ikinci antikor paramanyetik partiküllere kovalent bağlanmış olan bir poliklonal koyun anti-TSH antikorudur.

Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir:

- bir küvet içine 200 µL örnek aktarır
- 50 µL lite reaktif ve 225 µL solid faz aktarır ve 37°C'de 7,5 dakika boyunca inkübasyon uygular
- küvetleri ayırır, aspire eder ve reaktif suyuyla yıkar
- kemiluminesans reaksiyonu başlatmak için 300'er µL asit reaktif ve baz reaktif aktarır
- sistem çalıştırma talimatlarında veya çevrimiçi yardım sisteminde belirtildiği şekilde, seçilen opsiyona göre sonuçları bildirir.

Hasta örneği içinde bulunan TSH miktarı ile sistem tarafından saptanan RLU (rölatif ışık birimi) miktarı arasında bir direkt ilişki mevcuttur.

Cihaza özel geliştirilen 2 nokta kalibrasyon ve reaktif barkodu yolu ile sağlanan kalibrasyon eğrisi ile de konsantrasyon saptanır.

Serbest T4 (sT4) Ölçümü

ADVIA Centaur sT4 testi direkt kemiluminesans teknolojisinin kullanıldığı bir yarışmalı (kompetitif) immün testtir. Hasta örneğindeki sT4 sınırlı miktardaki poliklonal tavşan anti- T4 antikoruna için lite reaktif içindeki akridinyum esteriyile işaretlenmiş T4'le yarışır. Biotinle işaretlenmiş anti- T4 katı faz içindeki paramanyetik partiküllere kovalent bağlı avidine bağlanır.

Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir:

- Bir küvet içine 25 µL örnek aktarır,
- 100 µL Lite reaktif ve 300 µL katı faz aktarır ve 37°C'de 7,5 dakika boyunca inkübasyon uygular,
- küvetleri ayırır, aspire eder ve reaktif suyuyla yıkar,

- kemiluminesans reaksiyonu başlatmak için 300'er µL asit reaktif ve baz reaktif aktarır,
- sistem çalıştırma talimatlarında veya çevrimiçi yardım sisteminde belirtildiği şekilde, seçilen opsiyona göre sonuçları bildirir.

Hasta örneği içinde bulunan sT4 miktarı ile sistem tarafından saptanan RLU (Rölatif Işık Birimi) miktarı arasında bir ters bağıntı mevcuttur.

Cihaza özel geliştirilen 2 nokta kalibrasyon ve reaktif barkodu yolu ile sağlanan kalibrasyon eğrisi ile de konsantrasyon saptanır.

Serbest T3 (sT3) Ölçümü

ADVIA Centaur sT3 testi direkt kemiluminesan teknolojisinin kullanıldığı bir yarışmalı (kompetitif) immün testtir. Örnekteki sT3 lite reaktif içindeki akridinyum esteriyile işaretlenmiş sınırlı miktardaki monoklonal fare anti- T3 antikoru için katı fazdaki paramanyetik partiküllere kovalent bağlı bir T3 analoguyla yarışır.

Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir:

- Bir küvet içine 50 µL örnek aktarır,
- 100 µL Lite Reaktif aktarır ve 37°C'de 5,0 dakika inkübasyon uygular,
- 450 µL Katı Faz aktarır ve 37°C'de 2,5 dakika inkübasyon uygular,
- küvetleri ayırır, aspire eder ve reaktif suyuyla yıkar,
- kemiluminesans reaksiyonu başlatmak için 300'er µL asit reaktif ve baz reaktif aktarır,
- sistem çalıştırma talimatlarında veya çevrimiçi yardım sisteminde belirtildiği şekilde, seçilen opsiyona göre sonuçları bildirir.

Hasta örneği içinde bulunan sT3 miktarı ile sistem tarafından saptanan RLU miktarı arasında bir ters bağıntı mevcuttur.

Cihaza özel geliştirilen 2 nokta kalibrasyon ve reaktif barkodu yolu ile sağlanan kalibrasyon eğrisi ile de konsantrasyon saptanır.

Kullanılan Bilgisayar Programları Ve İstatistiksel Yöntemler

Çalışmaya kaynak olan hasta verileri, kayıtlı olduğu otomasyon (Nucleus Medikal Bilgi Sistemi, MONAD Yazılım ve Danışmanlık) sisteminin kayıtlarından Microsoft Office Excel programına aktarıldı.

Değerlendirme için Microsoft Office Excel programı üzerinde Visual Basic programı kullanılarak makro yazıldı. Çalışmaya dahil olan her test için ayrı ayrı

makro çalıştırılarak 15.05.2011 ile 01.11.2013 tarihleri arasında aynı hasta numarasındaki aynı teste ait yinelenmiş sonuçlar elimine edildi. Böylece hastanemize yaklaşık 2,5 yıl içinde herhangi bir nedenle sadece bir kez aynı tetkiki yaptıran, ayaktan başvuran hastaların verileri değerlendirmeye alınması sağlanmış oldu. Değerlendirmeye alınan bu hastaların iki yıl içinde sadece bir kez polikliniğe başvurarak laboratuvar tetkiki yaptırmasından dolayı, verilerin hastane popülasyonundan oluşmakla birlikte sağlıklı olması kuvvetle muhtemel bireylerden oluştuğu öngörüldü.

Ayrıca gebeleri tespit etmek için 15.05.2011 ile 01.11.2013 tarihleri arasında tiroid fonksiyon testleri istenmiş olan kadınlarda Microsoft Office Excel programı üzerinde Visual Basic programı kullanılarak makro yazıldı 1.trimestera özgü PAPP- A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A, Gebelik ile ilişkili Plazma Protein A) ve 2.trimestera özgü östriol testleri kullanılarak örneğin hem TSH hem PAPP-A istenmiş olan veriler tespit edildi, sadece bir kez gelenler seçildi; böylece 1.trimesterde bakılan TSH'lar belirlendi. Yine hem TSH hem de östriol istenmiş olan veriler tespit edildi; böylece 2.trimesterde bakılan TSH'lar tespit edildi. Bu işlemler sT4 ve sT3 için de uygulandı.

Gebelerden elde edilen veriler tüm verilere dahil edilmeyip ayrıca 1.ve 2. trimester olarak yeterli sayı olup olmamasına göre gruplandırıldı.

Gruplar cinsiyete ve yaşa göre belirlendi. Kadın ve erkek verileri ayrı ayrı değerlendirildi. Çalışmaya alınan her bir test için otoanalizörün ölçüm tespit sınırlarını aşan değerler kit prospektüslerinden belirlendi ve doğru sonuçları veremeyeceğinden ölçüm sınırlarını aşan veriler elendi. Örneğin TSH için tespit aralığı 0,010- 150 mIU/ml olup 0,010'dan düşük ve 150'den büyük değerler çalışmaya dahil edilmedi. Ham veriler önce 0-4, 5-9,10-14,...,60-64, 64-69 ve >69 olacak şekilde gruplandırıldı; ayrıca, 0'dan 101 yaşa kadar her bir test için ve her bir yaşa göre sıralandı. Yaş grupları arası farklılıklar olup olmadığı Sinton gruplara ayırma yöntemi ile belirlendi; Mersin ili için referans yaş grupları belirlendi. Ayrıca klinisyenler tarafından belirli yaşlarda test istem yoğunluğu farklılık gösterebileceği göz önünde bulundurularak lineer regresyon grafikleri oluşturuldu, böylece bu grafiklere göre ayrıca yaş grupları belirlendi. Referans aralıklarının geniş olmaması ve yaşa göre özgüllüğünün artmasının klinisyenler için anlamlı olabileceği öngörüldü. Fark olmayan yaş alt grupları birleştirildi.

Yaş grupları belirlendikten sonra, normal dağılım gösteren parametreler için Grubbs testinden, normal dağılım göstermeyen parametreler için Tukey uç değer belirleme yöntemlerinden yararlanıldı.

Uç değerler elendikten sonra normallik kontrolü yapıldı. Dağılım varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Kolmogrov- Smirnov ile test edildi. Bu test sonucuna göre her bir parametrenin cinsiyetler açısından anlamlı bir farkın olup olmadığını belirlemek için Mann-Whitney testi kullanıldı; lineer regresyon grafiklerine göre belirlediğimiz yaş grupları erkek ve kadın için farklı olduğundan cinsiyet açısından farklılık değerlendirilmedi. Dağılım varsayımını sağlayan parametreler için normal dağılım varsayımına dayalı yöntemden, dağılım varsayımı sağlanmadığı durum için ise parametrelere logaritmik dönüşüm uygulanarak, dönüşümden sonra da halen normal dağılmayan parametreler için NCLSI C28- A3 standartlarında önerilen Non- parametrik persentil yöntemi ile referans aralıklar hesaplandı. Tüm testlerin yaşa göre ortalama konsantrasyon grafikleri Microsoft Office Excel programında oluşturuldu. Analizler MedCalc v.13.0.2 programı ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan her bir test için aynı işlemler yapıldı; gruplar cinsiyete ve yaşa göre belirlendi. Gruplara ayırmada ilk olarak kullandığımız istatistiksel yöntem Sinton yöntemi olup önce 5'erli yaş gruplarına sonra her yaşa göre belirlendi (Tablo. 10, 11, 12).

Tablo 10. TSH'ın uç değer atılmaksızın kadın ve erkek için yaş gruplarına göre belirlenen referans aralıkları.

TSH KADIN			TSH ERKEK		
REFERANS ARALIK: 0,0671-8,9477			REFERANS ARALIK: 0,2300-6,7430		
YAŞ GRUBU	VERİ SAYISI	ORTALAMA	YAŞ GRUBU	VERİ SAYISI	ORTALAMA
0-4	882	4,09	0-4	1002	3,86
5-9	438	2,52	5-9	683	2,62
10-14	704	2,25	10-14	730	2,4
15-19	1642	2,76	15-19	667	2,1
20-24	2330	2,31	20-24	623	2,04
25-29	2420	2,22	25-29	638	1,94
30-34	2785	2,6	30-34	743	1,79
35-39	2615	2,7	35-39	739	1,86
40-44	2635	2,69	40-44	789	1,74
45-49	2740	2,82	45-49	902	2,28
50-54	2424	2,76	50-54	996	2,45
55-59	2125	2,81	55-59	1151	2,16
60-64	1583	2,6	60-64	938	1,83
65-69	1043	3,04	65-69	743	1,83
69+	1398	2,42	69+	1056	1,91

Tablo 11. sT4'ün uç değeri atılmaksızın kadın ve erkek için yaş gruplarına göre belirlenen referans aralıkları.

sT4 KADIN			sT4 ERKEK		
REFERANS ARALIK: 9,67-22,07			REFERANS ARALIK: 10,2390-22,0810		
YAŞ GRUBU	VERİ SAYISI	ORTALAMA	YAŞ GRUBU	VERİ SAYISI	ORTALAMA
0-4	910	17,07	0-4	1076	17,38
5-9	326	15,4	5-9	505	15,02
10-14	470	14,55	10-14	487	14,58
15-19	905	14,76	15-19	423	15,37
20-24	1203	14,9	20-24	384	15,43
25-29	1361	14,59	25-29	381	15,55
30-34	1606	14,53	30-34	454	15,43
35-39	1644	14,42	35-39	502	15,06
40-44	1697	14,27	40-44	534	15,05
45-49	1889	14,49	45-49	651	14,77
50-54	1765	14,61	50-54	715	14,99
55-59	1583	14,86	55-59	874	14,88
60-64	1223	14,64	60-64	704	14,85
65-69	811	14,92	65-69	608	14,88
69+	1053	15,03	69+	796	14,49

Tablo 12. sT3'ün uç değeri atılmaksızın kadın ve erkek için yaş gruplarına göre belirlenen referans aralıkları.

ST3 KADIN			ST3 ERKEK		
REFERANS ARALIK: 3,21-6,84			REFERANS ARALIK: 3,24-7,13		
YAŞ GRUBU	VERİ SAYISI	ORTALAMA	YAŞ GRUBU	VERİ SAYISI	ORTALAMA
0-4	61	6,06	0-4	80	6,21
5-9	69	6,32	5-9	132	6,26
10-14	122	5,58	10-14	123	6,26
15-19	310	5,05	15-19	118	5,7
20-24	535	5,01	20-24	132	5,37
25-29	665	4,87	25-29	142	5,41
30-34	799	4,84	30-34	174	5,33
35-39	821	4,79	35-39	215	5,33
40-44	769	4,65	40-44	197	5,01
45-49	853	4,6	45-49	247	4,99
50-54	784	4,6	50-54	273	4,87
55-59	675	4,67	55-59	367	4,76
60-64	512	4,51	60-64	269	4,62
65-69	343	4,49	65-69	225	4,57
>69	407	4,31	69+	263	4,45

Sinton istatistiksel gruplara ayırma yöntemine göre: ortalamalar arası fark tüm verilere göre belirlenmiş referans aralığının alt ve üst sınırlarının farkının % 25'inden büyük ise grupları ayırmak gereklidir.

Örneğin; TSH 0- 4 yaş grubu ile 5- 9 yaş grubu ortalamaları arası fark: 4,09- 2,52= 1,57'dir. Referans aralığı ise 0,0671- 8,9477 olup; farkı 8,8806'dır, bu değer %25'i 2,22'dir.

Belirtilen yaş grupları ortalamaları arası fark, referans aralık alt ve üst sınır arası farkın %25'inden küçük olduğundan grupları ayırmak anlamsızdır. Bu işlem her bir test ve grup için uygulandı ve gruplara ayrılmadığı görüldü. Grup içi farklılık olabileceğini varsayarak her bir yaşa göre Sinton yöntemini uyguladık. Her bir test için aynı işlemler yapıldığından yalnız TSH kadın verileri için yapılan işlem örnek verilmiştir. Tablo 13'de TSH için hazırlanan veriler görülmektedir.

Tablo 13'deki verilere göre kadın bireylerde TSH test sonuçları her bir yaş için sinton istatistiksel gruplara ayırma yöntemi uygulandı; 0 yaş verileri 1 yaş verilerinden ayrılmakta ve grup oluşturmaktayken, diğer yaş verileri arasında ise

gruplara ayrılma tespit edilmedi. Aynı işlemler diğer testlere uygulandığında sT3 erkek ve sT3 kadın verilerinde tek referans grup oluşurken; TSH erkek, sT4 erkek ve sT4 kadın verilerinde TSH kadın verilerinde olduğu gibi 0 yaş verileri 1yaş verilerinden ayrıldı.0 yaş ve 1 yaş ve üzeri olarak iki referans grup oluşturuldu.

Tablo 13. TSH'in uç değer atılmaksızın kadın bireyler için her yaşa göre belirlenen referans aralıkları.

TSH KADIN VERİLER					
REFERANS ARALIĞI: 0,0671-8,9477					
YAŞ	ORTALAMA	VERİ SAYISI	YAŞ	ORTALAMA	VERİ SAYISI
0	5,3	579	44	2,4	491
1	2,2	105	45	2,94	494
2	2,38	89	46	2,6	576
3	2,63	69	47	3,25	579
4	2,43	63	48	2,39	564
5	2,29	82	49	2,95	527
6	2,86	89	50	2,85	518
7	2,48	81	51	2,84	494
8	2,47	89	52	2,9	526
9	2,5	97	53	2,5	463
10	2,49	110	54	2,68	423
11	2,33	116	55	2,72	429
12	2,31	144	56	2,71	479
13	2,12	159	57	2,81	472
14	2,11	175	58	2,9	393
15	3,17	214	59	2,98	352
16	2,5	288	60	2,86	340
17	2,1	345	61	2,94	326
18	1,93	400	62	2,56	346
19	4,14	395	63	2,29	303
20	2,45	445	64	2,24	268
21	2,8	469	65	3,22	242
22	2,14	467	66	2,21	229
23	2,19	482	67	3,23	222
24	1,97	467	68	1,89	186
25	2,07	492	69	5,01	164
26	2,48	454	70	1,76	148
27	2,05	502	71	2,3	159
28	2,34	489	72	2,65	157
29	2,15	483	73	3,9	123
30	2,39	530	74	1,94	114
31	2,64	565	75	1,96	121
32	3,44	592	76	2,26	85
33	1,87	537	77	2,15	75
34	2,59	561	78	1,81	79
35	2,64	499	79	5,77	66
36	2,37	499	80	2,19	52
37	2,32	537	81	1,81	45
38	2,55	549	82	1,44	38
39	3,62	531	83	1,53	43
40	2,77	537	84	2,99	21
41	2,6	540	85	2,15	25
42	2,51	531	>85	2,1	47
43	3,17	536		TOPLAM	27.787

Ayrıca klinik anlamlılık göz önünde bulundurularak farklı yaş aralıklarında test istem yoğunluğunun farklı olabileceğinden, tüm testler için MedCalc v.13.0.2 programında basit doğrusal regresyon analizi uygulandı. Basit doğrusal regresyon analizi, yaş ile üzerinde durulan değişken arasındaki doğrusal ilişkiden yararlanarak bir denklem oluşturma imkanı sağladı. Ayrıca belirli yaş aralıklarındaki yığılma ve taşmalar göz önünde bulundurularak, gruplar oluşturuldu ve bu grupların referans aralığı klinik anlamlılığı olabileceğinden ayrıca belirlendi.

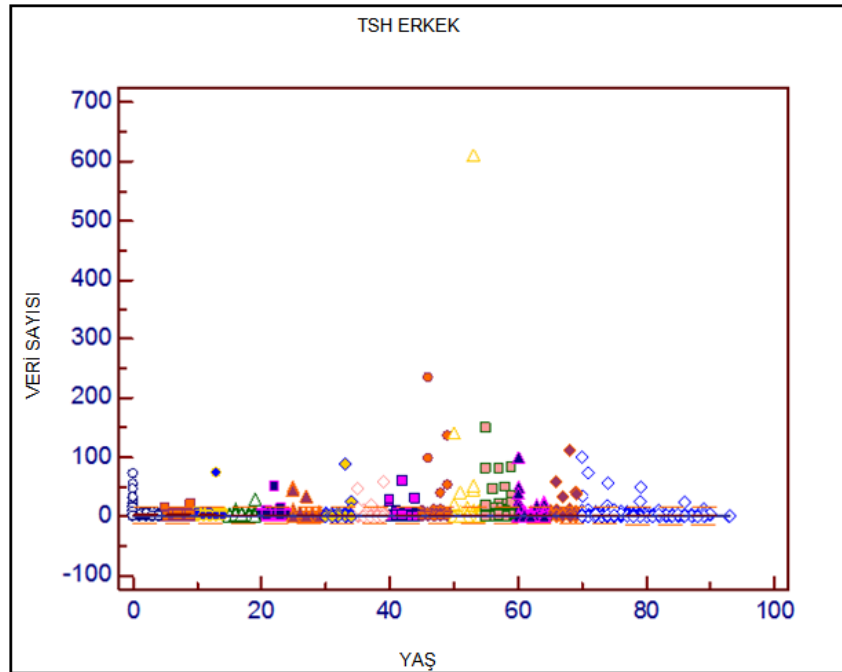
Tablo 14. TSH (erkek) için basit lineer regresyon uygulaması.

y = 2,8514 + -0,07546 x					
PARAMETRE	KATSAYI	STANDART HATA	%95 GÜVEN ARALIĞI	t	P
KESİŞİM	2,8514	0,1422	(2,5727)- (3,1301)	20,0569	<0,0001
EĞİM	-0,07546	0,01492	(-0,1047)- (0,04620)	-5,0557	<0,0001

Y: bağımlı değişken TSH erkek veri sayısı

X: bağımsız değişken yaş

Residüel standart sapma: 7,35



Şekil 9. TSH (erkek) için basit lineer regresyon grafiği.

Doğrusal regresyon grafiğindeki yığılma ve taşmaları göz önünde bulundurarak 0-1 yaş aralığında 1-50 yaş aralığında, 50-65 yaş aralığında ve >65 aralıklarında TSH erkek veriler için referans grupları oluşturduk.

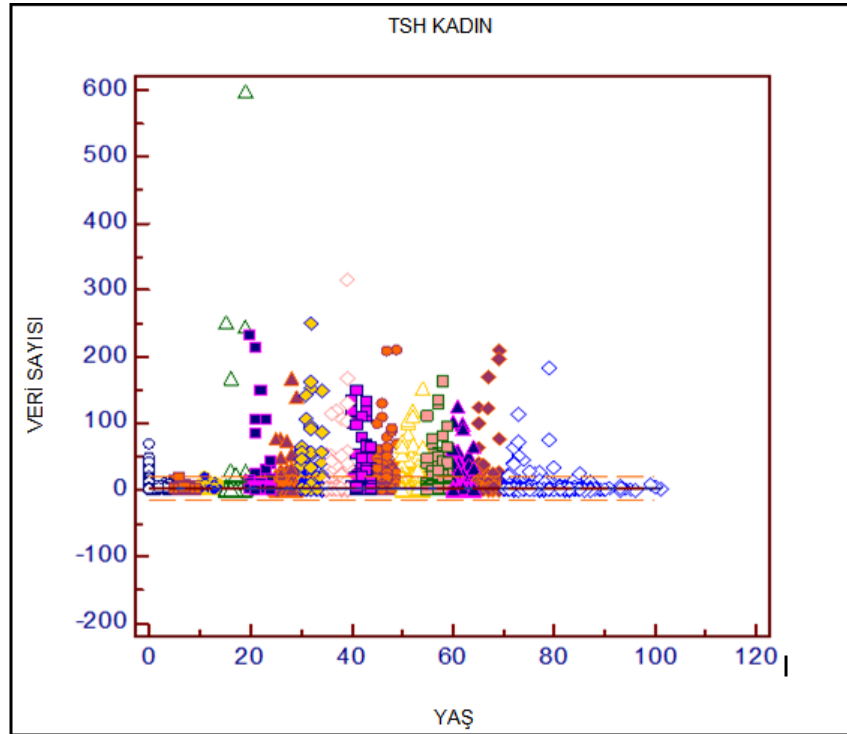
Tablo 15. TSH (kadın) için basit lineer regresyon uygulaması.

$y = 2,6932 + -0,0006421 x$					
PARAMETRE	KATSAYI	STANDART HATA	%95 GÜVEN ARALIĞI	t	P
KESİŞİM	2,6932	0,1292	(2,4400)- (2,9464)	20,8479	<0,0001
EĞİM	-0,0006421	0,002961	(-0,006446)-(-0,005162)	-0,2169	0,8283

Y: bağımlı değişken TSH kadın veri sayısı

X: bağımsız değişken yaş

Residüel standart sapma: 8,89



Şekil 10. TSH (kadın) için basit lineer regresyon grafiği.

Doğrusal regresyon grafiğindeki yığılma ve taşmaları göz önünde bulundurarak 0-1 yaş aralığında 1-20 yaş aralığında, 20-70 yaş aralığında ve >70 aralıklarında TSH kadın veriler için referans grupları oluşturduk.

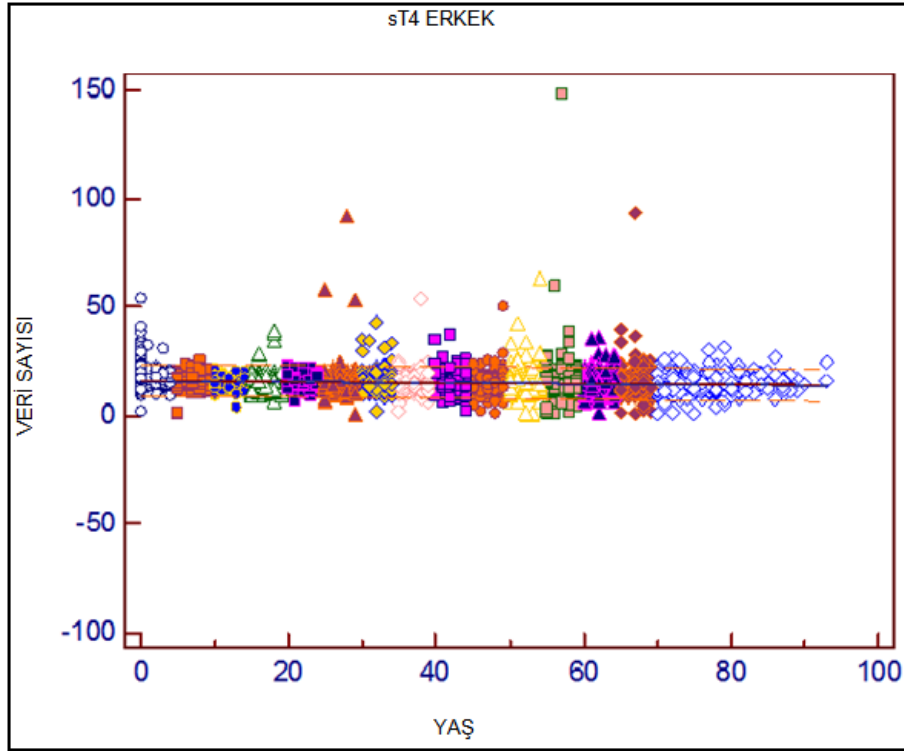
Tablo 16. sT4 (erkek) için basit lineer regresyon uygulaması.

$y = 16,1900 + -0,02418 x$					
PARAMETRE	KATSAYI	STANDART HATA	%95 GÜVEN ARALIĞI	t	P
KESİŞİM	16,19	0,07518	(16,0427)- (16,3374)	215,355	<0,0001
EĞİM	-0,02418	0,001645	(-0,02741)- (-0,02096)	-14,7037	<0,0001

Y: bağımlı değişken sT4 erkek veri sayısı

X: bağımsız değişken yaş

Residüel standart sapma: 3,76



Şekil 11. sT4 (erkek) için basit lineer regresyon grafiği.

Doğrusal regresyon grafiğindeki yığılma ve taşmaları göz önünde bulundurarak 0-1 yaş aralığında 1-40 yaş aralığında ve >70 aralıklarında sT4 erkek veriler için referans grupları oluşturduk.

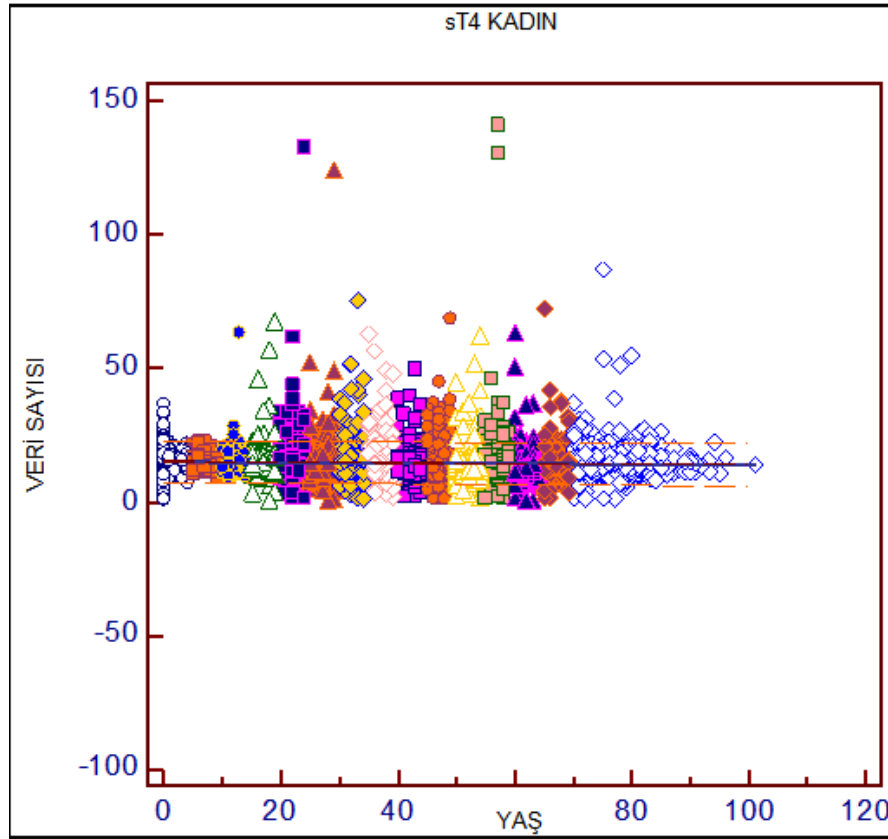
Tablo 17. sT4 (kadın) için basit lineer regresyon uygulaması.

$y = 15,2413 + -0,01176 x$					
PARAMETRE	KATSAYI	STANDART HATA	%95 GÜVEN ARALIĞI	t	P
KESİŞİM	15,2413	0,07018	(15,1037)- (15,3789)	217,176	<0,0001
EĞİM	-0,01176	0,001561	(-0,01482)- (- 0,008699)	-7,5322	<0,0001

Y: bağımlı değişken sT4 kadın veri sayısı

X: bağımsız değişken yaş

Residüel standart sapma: 4,03



Şekil 12. sT4 (kadın) için basit lineer regresyon grafiği.

Doğrusal regresyon grafiğindeki yığılma ve taşmaları göz önünde bulundurarak 0-1 yaş aralığında 1-20 yaş aralığında, 20-80 yaş aralığında ve >80 aralıklarında sT4 kadın veriler için referans grupları oluşturduk.

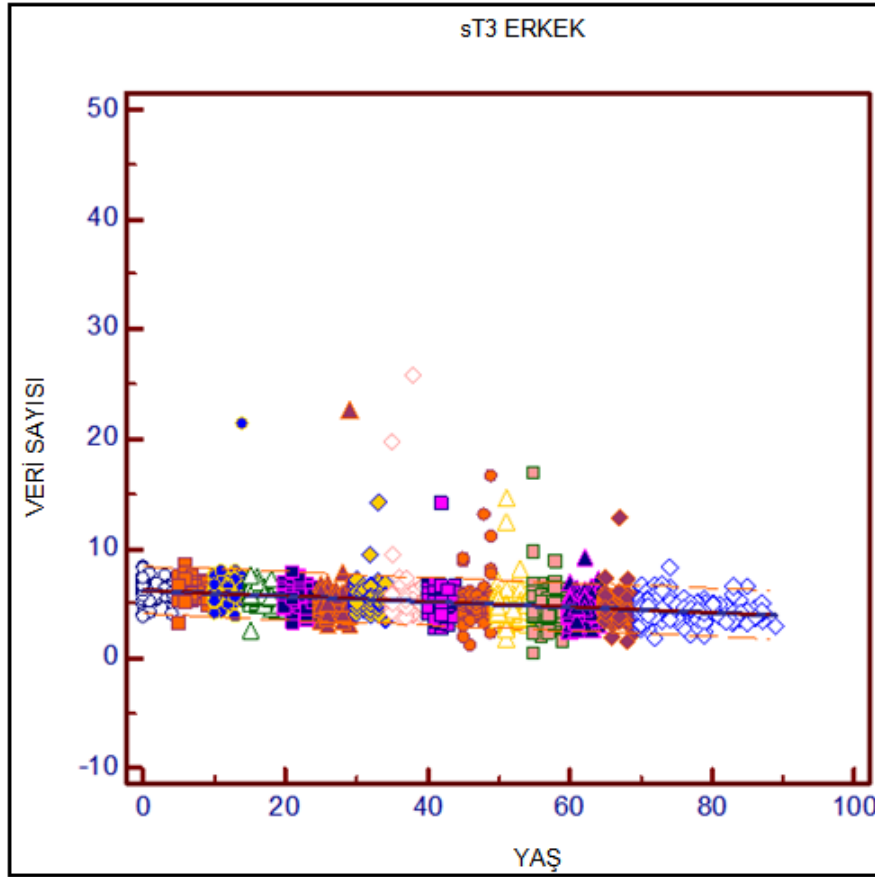
Tablo 18. sT3 (erkek) için basit lineer regresyon uygulaması.

PARAMETRE	KATSAYI	STANDART HATA	%95 GÜVEN ARALIĞI	t	P
KESİŞİM	6,2178	0,04903	(6,1217)- (6,3139)	126,8288	<0,0001
EĞİM	-0,02523	0,001002	(-0,02720)- (-0,02327)	-25,1825	<0,0001

Y: bağımlı değişken sT3 erkek veri sayısı

X: bağımsız değişken yaş

Residüel standart sapma: 1,11



Şekil 13. sT3 (erkek) için basit lineer regresyon grafiği.

Doğrusal regresyon grafiğindeki yığılma ve taşmaları göz önünde bulunduruldu. sT3 erkek veriler için referans grupları oluşturmanın gereksiz olduğuna karar verildi.

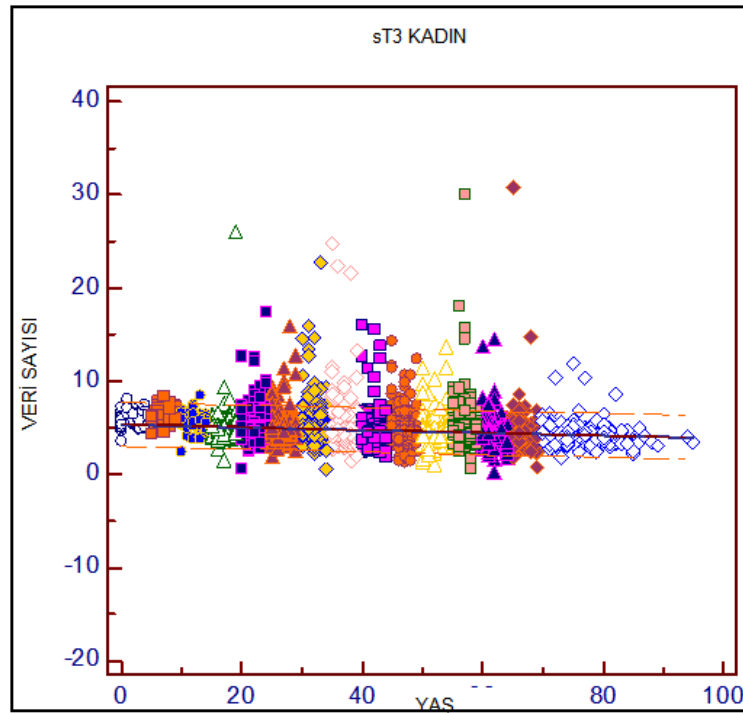
Tablo 19. sT3 (kadın) için basit lineer regresyon uygulaması.

$y = 5,3780 + -0,01492 x$					
PARAMETRE	KATSAYI	STANDART HATA	%95 GÜVEN ARALIĞI	t	P
KESİŞİM	5,378	0,03829	5,3029 to 5,4530	140,4686	<0,0001
EĞİM	-0,01492	0,0008375	-0,01656 to -0,01328	-17,8175	<0,0001

Y: bağımlı değişken sT3 kadın veri sayısı

X: bağımsız değişken yaş

Residüel standart sapma: 1,2



Şekil 14. sT3 (kadın) için basit lineer regresyon grafiği.

Doğrusal regresyon grafiğindeki yığılma ve taşmaları göz önünde bulundurarak 0-40 yaş aralığında 40-65 yaş aralığında ve >65 aralıklarında sT3 kadın veriler için referans grupları oluşturduk.

Gebe olan verilere bu işlemler uygulanmadı 1. trimester ve 2. trimester olarak gruplandırıldı. sT3 ve sT4 gebe 2. trimester verilerinin yeterli sayıda olmaması nedeniyle sadece 1. trimester olarak gruplandırıldı.

Yaş grupları belirlendikten sonra, normal dağılım gösteren parametreler için Grubbs testinden, normal dağılım göstermeyen parametreler için Tukey uç

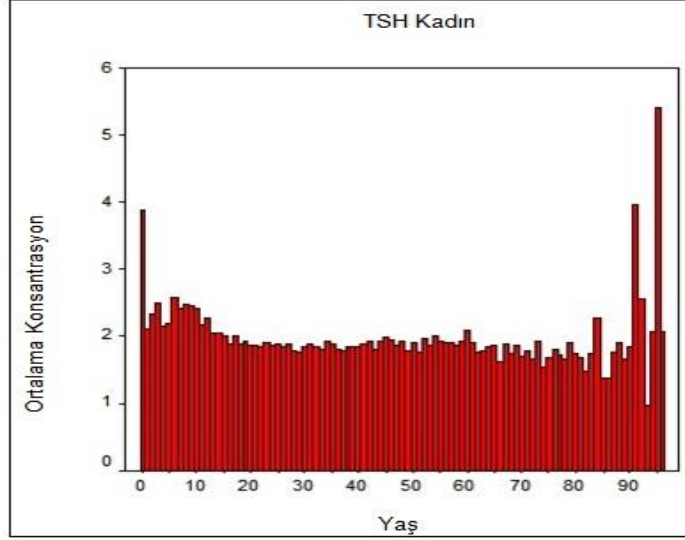
değer belirleme yöntemlerinden yararlanıldı. MedCalc v.13.0.2 programı ile uç değerler belirlendi ve çalışmaya dahil edilmedi. Aşırı uç değerleri atılmış verilere ait tanıtıcı istatistiksel veriler belirlendi. Tanıtıcı istatistiksel veriler tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. TSH (kadın)’a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiksel veriler.

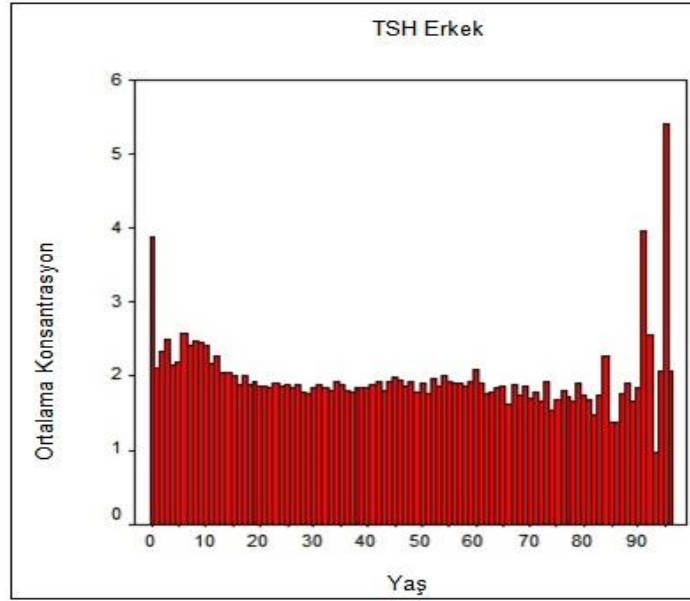
TSH KADIN							
YAŞ	SAYI	MEAN	SD	YAŞ	SAYI	MEAN	SD
0	535	3,90	2,71	44	439	1,91	1,18
1	102	2,11	1,01	45	436	1,98	1,19
2	87	2,35	1,01	46	481	1,94	1,13
3	66	2,49	1,18	47	497	1,86	1,14
4	59	2,15	1,17	48	494	1,91	1,12
5	79	2,19	1,04	49	439	1,80	1,07
6	86	2,59	1,20	50	431	1,90	1,12
7	80	2,42	1,14	51	412	1,78	1,12
8	89	2,47	1,23	52	449	1,96	1,22
9	96	2,45	1,17	53	393	1,86	1,12
10	106	2,42	1,30	54	361	2,01	1,23
11	115	2,18	0,93	55	368	1,93	1,15
12	142	2,29	1,07	56	406	1,90	1,13
13	156	2,04	1,02	57	400	1,89	1,18
14	171	2,06	1,12	58	344	1,86	1,16
15	209	2,00	0,97	59	302	1,91	1,14
16	277	1,87	0,92	60	288	2,09	1,24
17	331	2,00	1,07	61	268	1,90	1,18
18	373	1,89	1,03	62	286	1,78	1,03
19	363	1,93	1,03	63	270	1,79	1,09
20	395	1,86	1,00	64	220	1,84	1,13
21	419	1,85	0,95	65	196	1,86	1,14
22	403	1,84	0,98	66	192	1,62	1,04
23	414	1,90	1,02	67	184	1,89	1,18
24	404	1,86	1,02	68	160	1,76	1,12
25	418	1,87	1,07	69	130	1,86	1,19
26	374	1,84	1,10	70	126	1,71	1,23
27	417	1,87	1,06	71	124	1,79	1,00
28	404	1,80	1,02	72	128	1,67	1,01
29	388	1,78	1,04	73	105	1,93	1,29
30	424	1,84	1,06	74	102	1,55	0,91
31	461	1,89	1,18	75	100	1,70	1,02
32	488	1,84	1,18	76	71	1,81	1,35
33	447	1,81	1,06	77	63	1,72	1,08
34	466	1,92	1,08	78	61	1,67	1,16
35	409	1,89	1,17	79	57	1,90	1,24
36	408	1,82	0,99	80	41	1,75	1,02
37	452	1,79	1,05	81	40	1,69	1,00
38	458	1,84	1,01	82	32	1,48	1,00
39	452	1,83	1,11	83	37	1,76	1,08
40	460	1,83	1,01	84	18	2,28	1,36
41	471	1,87	1,10	85	21	1,38	0,89
42	477	1,91	1,10	>85	38	1,90	1,18
43	480	1,83	1,02				

Tablo 21. TSH (erkek)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.

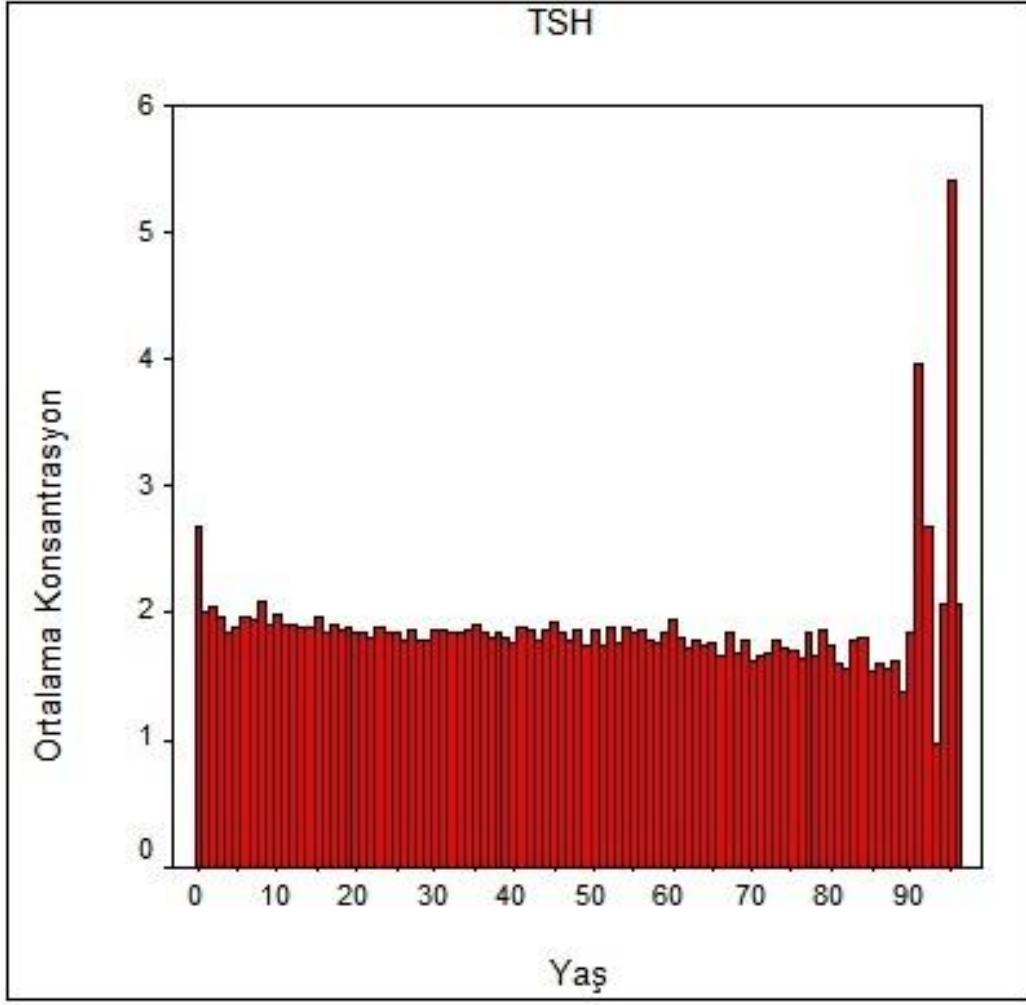
TSH ERKEK							
YAŞ	SAYI	MEAN	SD	YAŞ	SAYI	MEAN	SD
0	662	1,69	1,12	44	151	1,74	1,12
1	97	1,91	1,16	45	135	1,78	1,08
2	86	1,75	1,08	46	175	1,58	0,96
3	93	1,58	0,91	47	203	1,68	1
4	89	1,64	1,12	48	174	1,68	1,12
5	109	1,67	1,02	49	180	1,66	1,08
6	153	1,63	1,01	50	175	1,75	1,16
7	151	1,69	0,98	51	182	1,72	1,19
8	125	1,82	1,02	52	215	1,72	1,19
9	134	1,51	0,95	53	196	1,61	0,94
10	130	1,63	0,96	54	195	1,63	0,89
11	148	1,69	1,05	55	185	1,65	0,92
12	163	1,58	1,03	56	253	1,82	1,16
13	159	1,74	1,07	57	255	1,62	1
14	118	1,64	0,92	58	205	1,64	1,08
15	118	1,89	1,09	59	201	1,73	1,18
16	140	1,8	1	60	185	1,7	1
17	161	1,68	1,03	61	173	1,7	1,02
18	118	1,76	1,04	62	206	1,67	1,04
19	117	1,73	0,99	63	174	1,81	1,23
20	113	1,75	1,04	64	162	1,65	0,87
21	115	1,79	1,19	65	153	1,68	1,05
22	125	1,72	0,98	66	165	1,72	1,06
23	144	1,85	1	67	141	1,79	1,1
24	113	1,82	1,17	68	129	1,59	1,1
25	128	1,73	0,95	69	111	1,71	1
26	111	1,65	1,04	70	123	1,53	1,04
27	121	1,77	1,07	71	113	1,55	0,81
28	143	1,8	1,16	72	102	1,74	1,09
29	118	1,84	1,18	73	65	1,57	1,08
30	130	1,89	1,16	74	76	1,98	1,16
31	138	1,78	1,12	75	76	1,74	1,15
32	155	1,87	1,19	76	48	1,43	0,76
33	151	1,89	1,21	77	69	1,94	1,14
34	150	1,7	1,03	78	60	1,69	1,15
35	122	1,91	1,25	79	44	1,81	1,45
36	133	1,88	1,14	80	41	1,76	1,22
37	156	1,87	1,19	81	44	1,53	0,88
38	143	1,83	1,05	82	28	1,67	1,11
39	166	1,8	1,11	83	18	1,86	1,33
40	181	1,63	0,99	84	22	1,42	0,87
41	129	1,88	1,14	85	16	1,76	1,04
42	154	1,73	1,15	>85	41	1,61	1,06
43	152	1,7	1,05				



Şekil 15. TSH testinin kadın bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.



Şekil16. TSH testinin erkek bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.



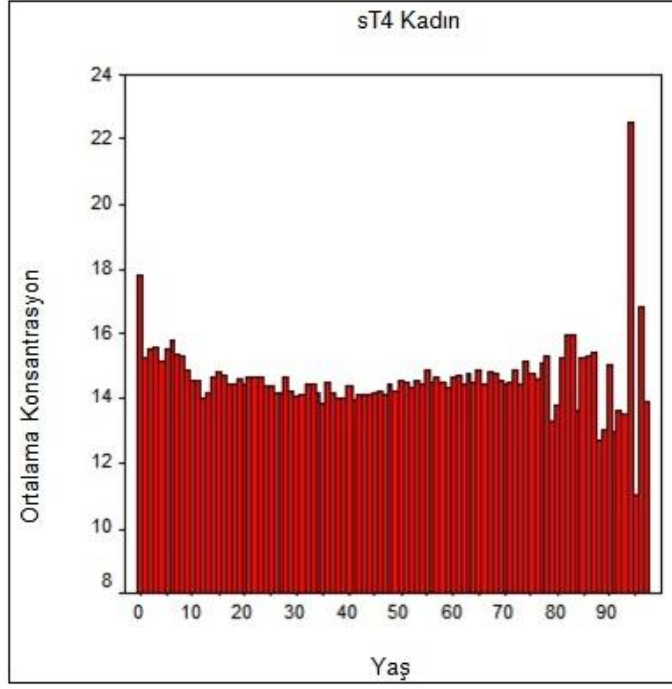
Şekil 17. TSH testi için tüm verilerin yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.

Tablo 22. sT4 (kadın)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıttıcı istatistiki veriler.

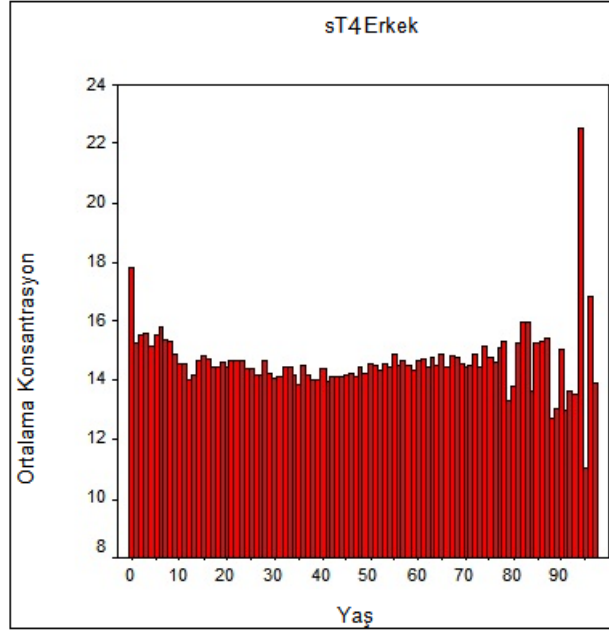
sT4 KADIN							
YAŞ	SAYI	MEAN	SD	YAŞ	SAYI	MEAN	SD
0	624	17,82	4,09	44	328	14,15	2,45
1	100	15,28	2,44	45	321	14,19	2,56
2	82	15,55	1,99	46	392	14,28	2,83
3	57	15,59	2,14	47	385	14,16	2,77
4	57	15,14	2,53	48	396	14,42	2,79
5	69	15,57	1,87	49	366	14,27	2,83
6	63	15,79	2,11	50	356	14,55	2,96
7	63	15,4	2,26	51	365	14,51	2,61
8	66	15,33	1,96	52	388	14,32	2,67
9	65	14,9	2,19	53	331	14,55	2,53
10	82	14,55	2,08	54	308	14,44	2,92
11	83	14,52	2,25	55	302	14,87	2,88
12	93	14,03	2,05	56	352	14,49	2,66
13	97	14,17	2,03	57	348	14,66	2,94
14	112	14,67	2,03	58	285	14,49	2,88
15	131	14,79	2,2	59	271	14,32	2,48
16	154	14,68	2,03	60	252	14,63	2,92
17	195	14,42	2,08	61	259	14,69	2,78
18	204	14,42	2,34	62	246	14,42	2,64
19	197	14,58	2,32	63	242	14,74	2,87
20	210	14,41	2,25	64	207	14,46	2,64
21	212	14,65	2,53	65	180	14,9	3,22
22	228	14,67	2,37	66	181	14,43	2,82
23	241	14,67	2,52	67	173	14,84	2,93
24	231	14,35	2,24	68	137	14,79	2,95
25	245	14,35	2,24	69	128	14,55	3,26
26	247	14,19	2,49	70	107	14,41	2,73
27	256	14,21	2,4	71	111	14,5	2,78
28	243	14,67	2,37	72	124	14,9	3,14
29	248	14,26	2,23	73	92	14,41	2,45
30	256	14,09	2,6	74	85	15,14	2,64
31	315	14,12	2,68	75	85	14,77	2,59
32	313	14,41	2,67	76	64	14,61	2,92
33	290	14,45	2,43	77	52	15,09	2,66
34	303	14,18	2,55	78	58	15,31	2,96
35	287	13,89	2,57	79	43	13,32	3,68
36	290	14,46	2,68	80	39	13,82	2,41
37	321	14,21	2,43	81	37	15,24	2,94
38	336	14,03	2,4	82	26	15,93	3,69
39	313	14,02	2,86	83	36	15,94	3,95
40	345	14,38	2,63	84	18	13,62	2,39
41	331	13,99	2,51	85	21	15,25	3,43
42	322	14,12	2,44	>85	34	14,83	3,05
43	345	14,12	2,61				

Tablo 23. sT4 (erkek)'e ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.

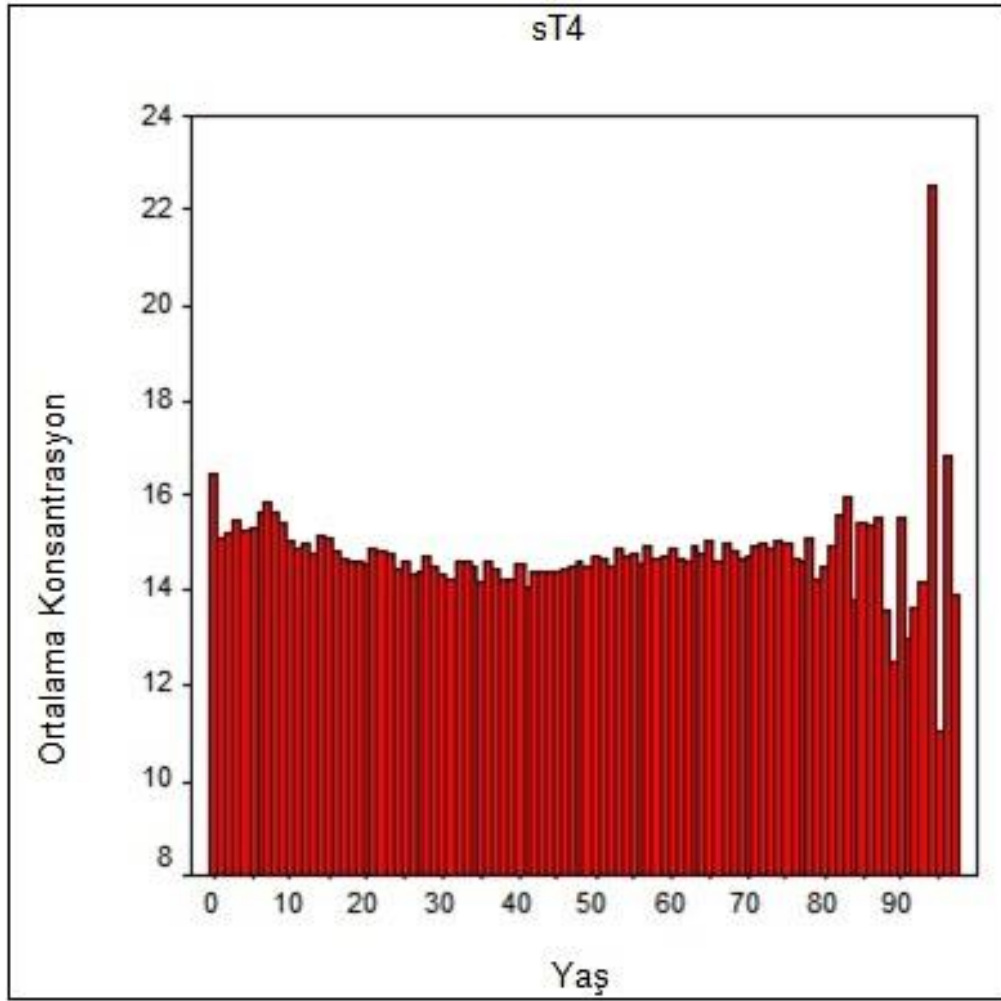
sT4 ERKEK								
YAŞ	SAYI	MEAN	SD		YAŞ	SAYI	MEAN	SD
0	743	15,28	2,91		44	115	15,05	2,79
1	174	14,86	2,64		45	100	15,00	2,98
2	79	14,86	2,57		46	129	14,81	2,61
3	72	15,43	2,51		47	151	15,28	2,83
4	75	15,39	2,56		48	121	15,05	2,31
5	88	15,09	2,62		49	143	14,98	2,60
6	104	15,56	2,79		50	123	15,16	2,80
7	116	16,05	2,49		51	132	14,96	2,75
8	85	15,96	3,46		52	160	14,92	2,64
9	97	15,83	2,36		53	152	15,61	2,60
10	89	15,53	2,53		54	140	15,24	2,65
11	98	15,22	2,63		55	152	14,61	2,36
12	104	15,88	2,83		56	192	14,57	2,41
13	112	15,26	2,91		57	203	15,45	2,72
14	79	15,77	3,01		58	167	14,94	2,97
15	75	15,58	3,13		59	151	15,33	2,53
16	90	15,04	2,46		60	141	15,26	2,98
17	98	15,09	2,42		61	134	14,58	2,83
18	85	15,09	2,69		62	161	14,79	2,40
19	67	14,52	1,99		63	137	15,21	2,82
20	76	14,90	2,83		64	122	15,25	2,73
21	71	15,48	2,85		65	127	15,18	2,96
22	70	15,31	2,64		66	141	14,75	2,32
23	95	14,90	2,84		67	130	15,21	2,59
24	67	14,60	2,46		68	110	14,88	2,81
25	79	15,40	2,94		69	95	14,74	2,71
26	71	14,71	2,76		70	93	15,05	2,79
27	74	14,98	2,35		71	88	15,42	3,24
28	83	14,81	2,72		72	87	15,08	2,76
29	74	15,23	2,94		73	55	15,69	2,93
30	73	15,16	2,31		74	52	14,95	2,46
31	95	14,64	2,56		75	68	15,29	2,88
32	92	15,17	2,69		76	39	14,69	1,94
33	93	15,02	2,61		77	57	14,17	1,96
34	98	15,40	2,80		78	50	14,88	2,76
35	90	15,19	2,88		79	36	15,33	2,78
36	93	14,94	2,63		80	28	15,41	2,75
37	111	15,08	2,87		81	31	14,54	2,01
38	101	14,98	2,53		82	25	15,21	3,91
39	104	14,88	2,97		83	17	15,98	2,08
40	115	14,89	2,68		84	16	14,00	3,83
41	94	14,52	2,53		85	11	15,86	3,43
42	101	15,19	3,05		>85	32	14,96	3,02
43	106	15,08	2,67					



Şekil 18. sT4 testinin kadın bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.



Şekil 19. sT4 testinin erkek bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.



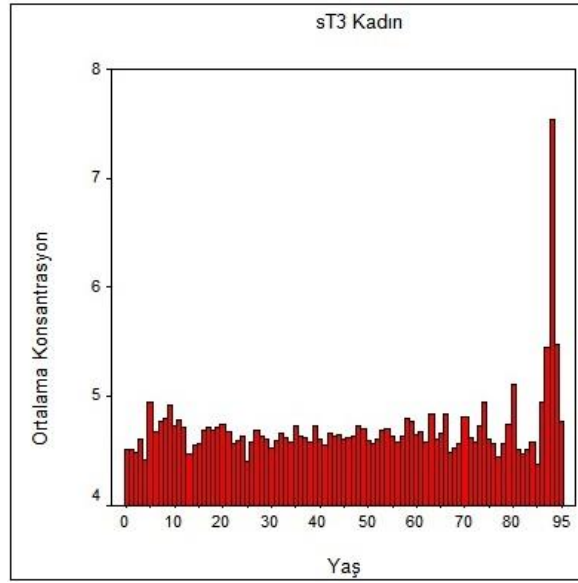
Şekil 20. sT4 testi için tüm verilerin yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.

Tablo 24. sT3 (kadın)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.

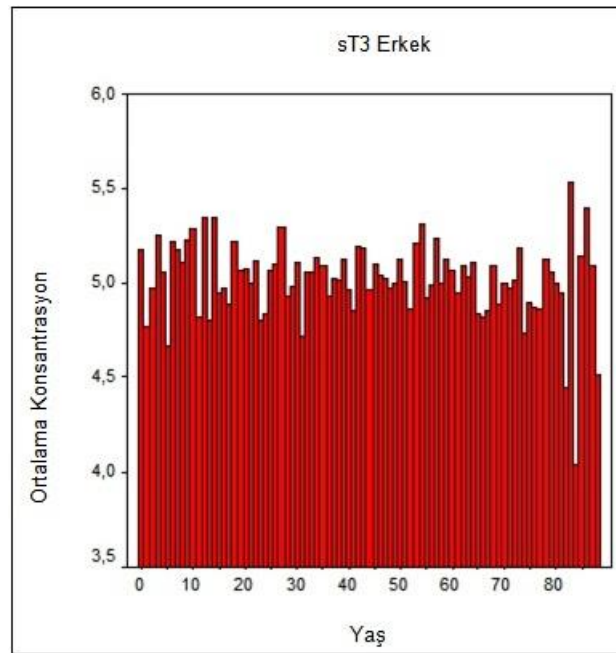
sT3 KADIN							
YAŞ	SAYI	MEAN	SD	YAŞ	SAYI	MEAN	SD
0	17	4,50	0,49	44	140	4,65	0,74
1	20	4,50	0,53	45	147	4,60	0,70
2	12	4,48	0,59	46	186	4,62	0,67
3	14	4,60	0,44	47	184	4,64	0,74
4	10	4,43	0,56	48	177	4,73	0,69
5	9	4,95	0,98	49	144	4,70	0,83
6	10	4,67	0,36	50	154	4,60	0,77
7	14	4,78	0,60	51	154	4,57	0,70
8	19	4,80	0,55	52	179	4,60	0,84
9	15	4,92	0,68	53	149	4,69	0,82
10	19	4,73	0,64	54	126	4,70	0,72
11	15	4,79	0,56	55	125	4,63	0,83
12	25	4,71	0,72	56	158	4,58	0,71
13	33	4,48	0,62	57	149	4,63	0,83
14	29	4,55	0,48	58	123	4,80	0,91
15	42	4,56	0,47	59	108	4,78	0,92
16	49	4,69	0,70	60	105	4,65	0,74
17	71	4,73	0,61	61	107	4,68	0,78
18	75	4,69	0,60	62	117	4,58	0,76
19	69	4,72	0,72	63	89	4,85	0,67
20	101	4,74	0,69	64	84	4,60	0,84
21	91	4,68	0,61	65	96	4,67	0,80
22	107	4,56	0,58	66	69	4,84	0,79
23	111	4,59	0,63	67	71	4,50	0,64
24	115	4,64	0,63	68	58	4,52	0,70
25	116	4,41	0,64	69	47	4,56	0,72
26	118	4,58	0,67	70	37	4,82	0,91
27	135	4,69	0,73	71	54	4,61	0,76
28	133	4,63	0,57	72	50	4,58	0,64
29	145	4,60	0,65	73	46	4,74	0,76
30	143	4,53	0,69	74	36	4,95	0,81
31	153	4,59	0,58	75	36	4,61	0,70
32	162	4,67	0,62	76	19	4,57	0,53
33	154	4,62	0,65	77	23	4,44	0,89
34	168	4,58	0,77	78	20	4,56	0,63
35	141	4,74	0,69	79	12	4,75	0,92
36	171	4,64	0,70	80	18	5,12	0,99
37	163	4,63	0,78	81	16	4,50	0,63
38	173	4,57	0,64	82	8	4,47	0,59
39	159	4,73	0,76	83	10	4,51	0,74
40	172	4,61	0,65	84	5	4,58	0,20
41	166	4,55	0,79	85	4	4,38	0,38
42	132	4,67	0,77	>85	9	5,44	1,05
43	146	4,63	0,67				

Tablo 25. sT3 (erkek)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistik veriler.

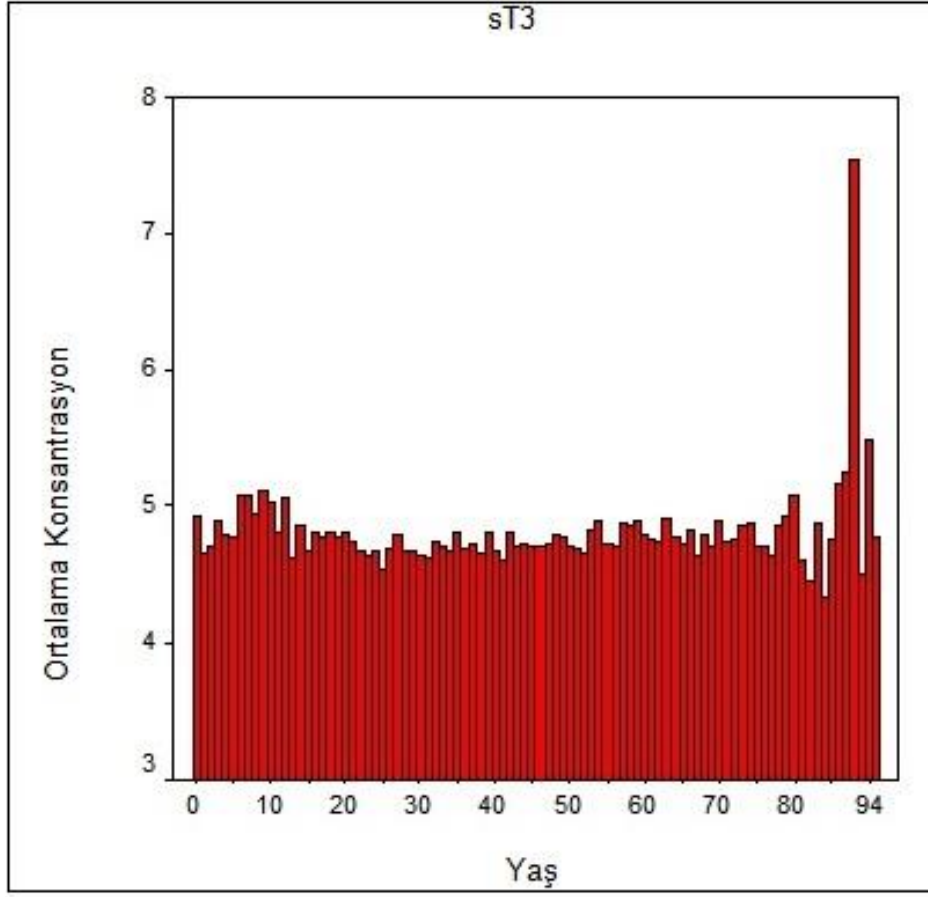
sT3 ERKEK							
YAŞ	SAYI	MEAN	SD	YAŞ	SAYI	MEAN	SD
0	32	5,17	1,07	44	49	4,96	0,93
1	12	4,77	1,00	45	38	5,11	1,03
2	9	4,97	0,72	46	43	5,04	1,01
3	12	5,25	0,77	47	54	5,03	0,76
4	14	5,05	0,64	48	52	4,97	0,83
5	16	4,67	1,32	49	57	4,99	0,86
6	29	5,21	0,87	50	40	5,13	1,04
7	41	5,17	0,57	51	56	5,01	0,80
8	19	5,11	0,72	52	56	4,87	0,90
9	26	5,22	0,65	53	56	5,21	0,95
10	23	5,28	1,02	54	60	5,31	0,76
11	25	4,82	0,75	55	64	4,92	0,87
12	30	5,35	0,96	56	69	4,99	0,88
13	25	4,80	1,04	57	108	5,24	0,90
14	20	5,35	1,11	58	69	5,00	1,02
15	16	4,95	0,80	59	56	5,13	0,93
16	34	4,97	0,78	60	60	5,07	0,96
17	27	4,89	0,93	61	45	4,94	1,04
18	24	5,22	0,86	62	57	5,10	0,85
19	16	5,07	0,70	63	57	5,04	0,99
20	26	5,08	0,81	64	47	5,11	0,76
21	25	4,99	1,15	65	43	4,84	1,14
22	27	5,12	0,79	66	44	4,82	0,77
23	32	4,80	0,97	67	46	4,85	0,77
24	20	4,84	0,83	68	50	5,09	1,14
25	28	5,07	0,81	69	40	4,89	0,99
26	29	5,10	0,79	70	27	5,00	0,84
27	30	5,29	0,72	71	30	4,97	0,90
28	24	4,93	0,77	72	35	5,01	0,91
29	31	4,98	0,77	73	20	5,18	0,74
30	32	5,11	0,63	74	15	4,73	0,99
31	31	4,71	0,74	75	19	4,90	0,78
32	41	5,06	0,76	76	14	4,88	0,65
33	35	5,06	0,97	77	21	4,87	0,71
34	35	5,14	0,94	78	23	5,12	0,89
35	36	5,09	1,02	79	18	5,06	0,97
36	40	4,94	0,67	80	8	4,99	0,80
37	51	5,03	1,03	81	5	4,95	0,37
38	40	5,01	0,74	82	4	4,45	1,69
39	47	5,13	0,94	83	6	5,53	0,61
40	42	4,96	0,80	84	4	4,04	1,02
41	32	4,86	0,90	85	4	5,15	0,09
42	47	5,19	0,90	>85	8	5,13	0,61
43	27	5,18	1,01				



Şekil 21. sT3 testinin kadın bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.



Şekil 22. sT3 testinin erkek bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.



Şekil 23. sT3 testi için tüm verilerin yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.

Tablo 26. Gebe bireylerde belirleyici istatistikler.

	TSH 1.TRİMESTER	TSH 2.TRİMESTER	sT4 1.TRİMESTER	sT3 1.TRİMESTER
SAYI	489	105	126	96
MEAN	1,24	1,37	14,78	4,78
SD	0,94	1,00	2,18	0,69

Aşırı uçlardan temizlenmiş olan veriler MedCalc v.13.0.2 paket programına aktarıldı. Referans aralığı hesaplanacak yaşlar veya alt grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov- Simirnov ile test edildi. Cinsiyetler arası anlamlı bir fark olup olmadığı bu test sonrası Mann-Whitney testi ile yapıldı; lineer regresyon grafiklerine grafiklerine göre oluşturduğumuz yaş grupları kadın ve erkek için farklı olduğundan cinsiyete göre karşılaştırma yapılmadı. Dağılıma uyan veriler parametrik; normal dağılıma uymayan veriler için ise parametrelere logaritmik dönüşüm uygulandı, dönüşümden sonra da normal dağılmayan parametreler için non- parametrik yöntemle %95 güven aralığında referans aralıkları hesaplandı.

Tablo 27. TSH testinin aynı yaş gruplarında ki bireylerde cinsiyetler arası anlamlılık düzeyi ($p<0,05$).

Yaş Grubu	Cinsiyet	Dağılım Tipi	Yöntem	P
0	Erkek	NP	Mann-Whitney	0,0001
	Kadın	NP		
≥ 1	Erkek	NP	Mann-Whitney	0,0001
	Kadın	NP		

$p<0,0001$ fark anlamlı.(Her cinsiyet için ayrı ayrı değer verilmeli).

Tablo 28. Mersin İli için belirlenen TSH (kadın) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK $\mu\text{IU/ml}$		YÖNTEM	ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ $\mu\text{IU/ml}$			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	K	0,78-11,66		NP	2-12	E=K	0,64-6,27	
					13-21	E=K	0,51-4,94	
1+	K	0,53-4,86		NP	>21	E=K	0,55-4,78	

NP: non- parametrik; P: Parametrik

E: Erkek; K: Kadın

Tablo 29. Mersin İli için belirlenen TSH (erkek) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK $\mu\text{u/ml}$		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ $\mu\text{u/ml}$			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	E	0,38-16,38		NP	2-12	E=K	0,64-6,27	
					13-21	E=K	0,51-4,94	
1+	E	0,25-4,57		NP	>21	E=K	0,55-4,78	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 30. Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen TSH (kadın) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK $\mu\text{u/ml}$		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ $\mu\text{u/ml}$			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	K	0,800-12,034		NP	2-12	E=K	0,64-6,27	
1-19	K	0,687-4,975		P	13-21	E=K	0,51-4,94	
20-70	K	0,577-4,562		P	>21	E=K	0,55-4,78	
>70	K	0,528-4,857		NP				

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 31. Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen TSH (erkek) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK $\mu\text{u/ml}$		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ $\mu\text{u/ml}$			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	E	0,364-4,140		NP	2-12	E=K	0,64-6,27	
1-49	E	0,287-4,472		NP	13-21	E=K	0,51-4,94	
50-65	E	0,210-4,649		NP	>21	E=K	0,55-4,78	
>65	E	0,191-4,793		NP				

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 32. sT4 testinin aynı yaş gruplarında ki bireylerde cinsiyetler arası anlamlılık düzeyi ($p < 0,05$).

Yaş Grubu	Cinsiyet	Dağılım Tipi	Yöntem	P
0	Erkek	NP	Mann-Whitney	0,0001
	Kadın	NP		
≥ 1	Erkek	NP	Mann-Whitney	0,0001
	Kadın	NP		

$p < 0,0001$ fark anlamlı. (Her cinsiyet için ayrı ayrı değer verilmeli).

Tablo 33. Mersin İli için belirlenen sT4 (kadın) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	K	10,60-26,40		NP	12-23 ay	E=K	12,1-18,6	
					2-12	E=K	11,1-18,1	
1+	K	9,750-20,48		NP	13-21	E=K	10,7-18,43	
					>22	E=K	11,5-22,7	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 34. Mersin İli için belirlenen sT4 (erkek) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	E	10,68-22,87		NP	12-23 ay	E=K	12,1-18,6	
					2-12	E=K	11,1-18,1	
1+	E	10,32-21,37		NP	13-21	E=K	10,7-18,43	
					>22	E=K	11,5-22,7	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 35. Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT4 (kadın) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	K	10,602-26,402		NP	12-23 ay	E=K	12,1-18,6	
1-19	K	10,550-19,579		NP	2-12	E=K	11,1-18,1	
20-80	K	9,640-20,565		NP	13-21	E=K	10,7-18,43	
80+	K	9,761-22,007		P	>22	E=K	11,5-22,7	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 36. Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT4 (erkek) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0	E	10,686-22,877		NP	1-23 ay	E=K	12,1-18,6	
1-40	E	10,605-21,246		NP	2-12	E=K	11,1-18,1	
>40	E	10,205-21,437		NP	13-21	E=K	10,7-18,43	
					>22	E=K	11,5-22,7	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 37. sT3 testinin aynı yaş gruplarında ki bireylerde cinsiyetler arası anlamlılık düzeyi ($p < 0,05$).

Yaş Grubu	Cinsiyet	Dağılım Tipi	Yöntem	P
TÜM YAŞLAR	E	NP	Mann-Whitney	0,0001
	K	NP		

$p < 0,0001$ fark anlamlı. (Her cinsiyet için ayrı ayrı değer verilmeli).

Tablo 38. Mersin İli için belirlenen sT3 (kadın) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
TÜM YAŞLAR	K	3,26-6,27		NP	12-23 ay	E=K	5,1-8	
					2-12	E=K	5,1-7,4	
					13-21	E=K	4,7-7,2	
					>22	E=K	3,5-6,5	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 39. Mersin İli için belirlenen sT3 (erkek) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
TÜM YAŞLAR	E	3,25-6,93		NP	12-23 ay	E=K	5,1-8	
					2-12	E=K	5,1-7,4	
					13-21	E=K	4,7-7,2	
					>22	E=K	3,5-6,5	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 40. Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT3 (kadın) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
0-39	K	3,349-6,090		NP	12-23 ay	E=K	5,1-8	
40-65	K	3,170-6,390		NP	2-12	E=K	5,1-7,4	
>65	K	3,162-6,506		NP	13-21	E=K	4,7-7,2	
					>22	E=K	3,5-6,5	

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 41. Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT3 (erkek) referans aralığı.

YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	REFERANS ARALIK pmol/L		YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ pmol/L			
		ALT LİMİT	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	CİNSİYET	ALT LİMİT	ÜST LİMİT
TÜM YAŞLAR	E	3,254-6,930	NP	12-23 ay	E=K	5,1-8		
				2-12	E=K	5,1-7,4		
				13-21	E=K	4,7-7,2		
				>22	E=K	3,5-6,5		

NP: non- parametrik; P: Parametrik
E: Erkek; K: Kadın

Tablo 42. Mersin İli için belirlenen gebe veri grupları referans aralığı.

VERİ GRUBU	REFERANS ARALIK		BİRİM	YÖNTEM	VERİ SAYISI
	ALT LİMİT	ÜST LİMİT			
TSH 1. TRİMESTER	0,021-3,927		µiu/ml	NP	489
TSH 2. TRİMESTER	0,040-4,659		µiu/ml	NP	105
sT4 1. TRİMESTER	11,054-19,290		pmol/L	P	126
sT3 1. TRİMESTER	3,440-6,181		pmol/L	P	96

NP: non- parametrik; P: Parametrik

Tablo 43. Her bir testin tüm verilere göre belirlenen referans aralığı.

VERİ GRUBU	REFERANS ARALIK		BİRİM	YÖNTEM
	ALT LİMİT	ÜST LİMİT		
TSH	0,46-4,92		µiu/ml	NP
sT4	9,96-21,2		pmol/L	NP
sT3	3,26-6,58		pmol/L	NP

NP: non- parametrik; P: Parametrik

TARTIŞMA

Tiroid fonksiyon testleri, günümüz klinik laboratuvarlarında sık istenen ve çalışılan rutin testlerdendir. Bu hormonların serumdaki düzeylerinin saptanması başta tiroid bezi olmak üzere üst düzenleyici endokrin organlar olan hipofiz ve hipotalamusu da kapsayan hipotalamus- hipofiz- tiroid bezi aksının işlevlerinin değerlendirilmesini sağlamaktadır³.

Preanalitik, analitik, postanalitik koşulların değişkenliği; biyolojik çeşitlilik, kullanılan metot ve ürünlerin çeşitliliği serum TSH ve tiroid hormonlarının sonuçlarını belirlemektedir. Bu da bireyin test sonuçlarında ve bireyler arası test sonuçlarında geniş varyasyon göstermesine neden olmaktadır. Klinik belirti ve bulguların değerlendirilerek doğru bir tanı konulmasını sT3, sT4 ve TSH düzeylerinden bazılarının normal aralıktayken bazılarının referans aralıklarının alt veya üst sınırlarını aşmış olması zorlaştırmaktadır. Referans aralıklarının bu testler için iyi belirlenmesi gerektiğini göstermektedir⁸⁹.

Doğru referans aralıklarının oluşturulması klinik laboratuvarlar için önemli bir konudur⁹⁰. Çağımızın gerekliliği olan standardizasyon ve iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde kaliteden söz edilmek isteniyorsa mutlaka laboratuvarlar kendi referans aralıklarını belirlemek zorundadır. Peki, laboratuvarlar bunu yapmakla ne kazanır? Elde edilen veriler, literatür ve prospektüsteki referans aralık verileri ile uyum gösterirse, dışarıdaki laboratuvarlarla paralel sonuç verdiğini, doğru çalışıldığını ve sizin toplumunuzun referans aralığının, diğer toplumların referans aralıklarıyla biyolojik farklılık dışında benzer olduğu söylenebilir. Eğer iyi laboratuvar pratiği uygulamalarına ve ulusal / uluslararası kalibratörler veya değeri bilinen kontrol örneklerinden beklenen sonuçlar alınmasına rağmen, örtüşen sonuçlar elde edilememişse, o zaman toplumunuzun referans aralığının farklı olduğunu söyleme şansınız ve bu farklı sonucu yoruma taşıma olanağımız doğar.

NCCLS ve IFCC her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesini veya en azından kullandığı kitin önerdiği referans aralığının geçerliliğini teyit etmesini önermektedir⁵.

Ne yazık ki birçok klinik laboratuvar kendi referans aralıklarını kendileri belirlemek yerine, geçerliliği olmayan yöntemlerle bu sorunu çözmeye çalışmakta veya üretici firmaların kendi cihazları için tanımladığı referans

aralıklarını kullanmaktadırlar. Bu değerlerin o popülasyonu yeterince yansıtmadığı açıktır ancak, bu noktada uygulanması gereken en doğru çözüm, her klinik laboratuvarın kendi koşullarında kendi referans aralıklarını bulması ve yerleştirmesidir.

Özellikle NCCLS ve IFCC, referans aralığı hesaplamalarını standardize etmiş ve ilgili dokümanlarında belirtmişlerdir⁵. Her ikisi de sağlıklı toplumu yansıtan seçilmiş bireylerden oluşan direkt yöntemi tavsiye eder. Ancak direkt yöntemle referans aralığı hesaplama kolay olmayan son derece zahmetli ve maliyetli bir süreçtir. Referans aralığını belirlemede direkt yöntemle veri elde etmek özellikle çocuklarda, yaşlılarda ve gebelerde önemli bir sorundur; yaşlılıkta bireyin ilaç kullanmaması, herhangi bir hastalığının olmaması gibi sağlıklı olma kriterlerine uyan yaşlı bireyleri tespit etmek oldukça zordur; yine, çocuklardan bu kriterlere göre gönüllülük esaslı göz önünde bulundurulduğunda oldukça güçtür. Davey'nin yaptığı referans aralığı çalışmasında 20 yaş altı hasta grubunun toplam sayısı 6'dır⁹¹.

Belirgin klinik belirti ve bulguların olmadığı sT4 ve sT3 sonuçlarının normal olduğu, TSH sonuçlarının referans aralığının alt ve üst limitlerinden hafif az veya hafif yüksek olduğu subklinik tiroid disfonksiyonunun tanısının konmasında TSH referans aralığının alt ve üst limitlerinin güvenilirliği, doğruluğu önem arz etmektedir⁸⁹.

Direkt referans belirlemede çoğunlukla belirli bir açıktan sonra sabah kanları ile belirlenmektedir; oysa TSH diürenal bir ritim göstermekte sabah ve akşam kan düzeyleri belirgin şekilde fark etmektedir³⁸. Akşam acile ayakta gelen bir hastanın tiroid sonuçlarını bu durum göz önünde bulundurulmadan oluşturulan referans aralığına göre değerlendirmek ne kadar doğrudur?

Ayrıca, IFCC'nin sağlıklı ayaktan bireylerle referans aralığı belirlemesi fiziksel aktivite, stres düzeyi, diürenal ritim ve hastanede kalış ile ilgili diğer faktörlerden dolayı hastanede yatan hastalar için optimum referans aralığı olmayabilir⁹⁰. Bu bakış açısıyla söz konusu hastalıktan etkilenmemiş, ancak aynı koşullara maruz kalmış yatan bir hasta bu hastalığa sahip bir birey için daha iyi bir referans olabilir mi?

Yeterince birikmiş hasta verisi ne kadar olmalıdır? Yukarıda örnekleri verilen çalışmalarda on binlerle ifade edilen hasta verisi yanında onlarla ifade edilen veriler de vardır. NCCLS ilgili dokümanında direkt yöntemle yapılan

referans aralığı belirleme çalışmalarında Gaussian dağılım gösteren verilerde uygulanan parametrik yöntemlerde minimum 30 veri ile çalışma yapmanın yeterli olacağı ileri sürülmektedir. Parametrik olmayan yöntemlerde %90 güven aralığı için 120, %95 güven aralığı için 153, %99 güven aralığında ise 198 verinin yeterli olduğu ileri sürülmektedir⁵. 120 verinin altında ise modifiye non-parametrik yöntemler kullanılarak daha iyi sonuçlar alınabilir. Ancak bu veriler toplumda sağlıklı olduğu varsayılan seçilmiş kişilerden alınan verilerdir. Oysaki hastane verileri çok geniş bir dağılım gösterir ve aşırı uç değerler oldukça fazladır. Acaba her grup için yukarıda sözü edilen veri sayıları indirekt yöntem için de yeterli midir? Ferré- Masferrer ilgili makalesinde aşırı geniş dağılım göstermeyen hastane verilerini kullanmanın daha sağlıklı sonuçlar çıkaracağını bildirmiştir⁶.

Hastane verilerinin çoğunluğu aşırı uçların çokluğu nedeniyle zaten aşırı geniş dağılım gösterir. Ancak veri sayısı çok olduğunda aşırı uç değerler çok olsa bile bu değerler atıldığında kalan verilerin dağılımı Gaussian dağılıma uygunluk göstermektedir. Ayrıca, aşırı uç değerleri içeren referans aralıkları fazlası ile geniş bir aralık sergilemektedir. (Tablo 10)

Referans aralık belirlenirken dışlama hangi kriterlere göre yapılmalıdır? Amaçlanan şey mümkün olduğu kadar sağlıklı bireylerden referans aralığı oluşturmaktır.

İlçöl ve Aslan'nın yaptığı Direkt yöntemle referans aralığı belirleme çalışmasında 18- 20 yaş arası bireylere anket düzenlenerek herhangi bir hastalıklarının olup olmadığı, ilaç kullanımı, alerji öyküsü sorgulanmış bu durumları olmayanlar sağlıklı olarak kabul edilmiş⁸⁸.

Kratzsch ve arkadaşlarının yaptıkları direkt örnekleme yöntemi ile TSH ve tiroid hormonları ile ilgili çalışmada sağlıklı bireyler sorgulanmış; ailesel tiroid hastalığı, patolojik tiroid ultrason sonucu olanlar, artmış anti- tiroid peroksidazi veya anti- tiroglobulini olanlar çalışmaya dahil etmemişlerdir⁹².

İndirekt yöntemle yapılan çalışmalarda ise dışlama daha çok istatistiksel yöntemlerle yapılmaktadır. İnal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada test ölçüm tespit limitlerinin dışındaki veriler elenmiş hastaların ilk verileri çalışmaya dahil edilmiştir⁹⁰.

Biz de çalışmamızda test ölçüm tespit limitlerinin dışındaki verileri dışladık, hasta verilerinden referans aralığı yapılacak test için yaklaşık 2,5 yıllık

süre içinde o analitten sadece ilk kez bakılan verileri aldık böylece sağlıklı olma durumuna yakın hastayı çalışmaya dahil ettik; ayrıca, kadın veriler grubundan gebe olan verileri az da olsa çalışma sonuçlarını etkileyebileceğini göz önünde bulundurarak çalışmaya dahil etmedik. Görüldüğü gibi bu konuda da gerek direkt yöntemde gerek indirekt yöntemde bir standardizasyon mevcut değildir. Ayrıca Kratzsch ve arkadaşlarının yaptıkları direkt yöntemle TSH ve tiroid hormonları ile ilgili çalışmanın iş yükü, maliyeti oldukça fazla ayrıca zaman alıcı olup, her laboratuvarında uygulanabilmesi oldukça güç görünmektedir.

Alt gruplara ayırma hangi kriterlere göre yapılmalıdır? Her analitin biyolojik sistemlerdeki davranışı yaş ve cinsiyet gibi etkenlerle değişiklik gösterir. İnal ve arkadaşlarının indirekt yöntemle TSH ve sT4 için yaptıkları referans aralığı belirleme çalışmasında 20 yaş üstü yetişkin olarak kabul edilmiş; yetişkin bireylerde referans aralığı açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır. Buldukları sonuçları üretici firma ve direkt yöntemle bulunan referans aralıkları ile karşılaştırmışlar kadın ve erkekler için TSH referans aralığı 0,43- 3,93 mIU/L sT4 için ise 11,98- 21,33 pmol/L olarak referans aralığını belirlemişlerdir⁹⁰.

Çalışmamızda Sinton istatistiksel gruplara ayırma yöntemi ile grupları belirlemeyi amaçladık önce beşerli yaş grupları olarak yöntemi uyguladık ve TSH ve sT4 için ayrıca sT3 için kadın ve erkek ayrı ayrı değerlendirdik ancak gruplara ayrılmadığını tespit ettik, ancak her yaş grubu için tekrarladığımızda TSH, sT4 test sonuçlarının kadın ve erkeklerde 0 yaş grubunun diğer gruplardan belirgin farklılık gösterdiğini, sT3 test sonuçlarında ise böyle bir farklılık tespit edemedik ve referans aralıklarını bu sonuçlara göre belirledik. Ayrıca farklı yaş aralıklarında tiroid kaynaklı, hastalık görülme sıklığının farklılığına bağlı olarak tiroid hormon testlerinin klinisyenler tarafından istem yoğunluğu değişebilmektedir; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olabileceğini göz önünde bulundurarak verilerin doğrusal regresyon analizlerini yaptık, belirli yaş gruplarında diğer gruplardan farklı yığılma ve taşmaları gördük (şekil 10) bu taşma ve yığılmaların referans aralık alt ve üst sınırlarında farklılık meydana getirdiğini belirledik. Bu yığılma ve taşmalar kadın ve erkeklerde farklı gruplarda meydana geldiğinden erkeklerde ve kadınlar için farklı gruplara göre referans aralığı belirledik; örneğin lineer regresyon grafiklerine göre 1-19 yaş aralığını farklı bir referans grup olarak belirledik ve 1-

19 yaş kadın bireylerde klinik anlamlılığı değerlendirmek için tespit ettiğimiz referans aralık 0,687-4,975 IU/L olup, 1 yaş ve üzeri için belirlediğimiz referans aralık ise 0,53-4,86 IU/L'dir. Referans aralıkların alt limitlerinin farklılığının subklinik tiroid disfonksiyon gibi klinik belirti ve bulguların olmadığı tanıda TSH değerinin önem arzettiği durumlarda önem arzettiğini ve üzerinde durulması gerektiğini düşünmekteyiz. Gruplara ayırmada İnal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş grupları için herhangi bir ayırma yapılmamış olup yıllara göre farklılık incelenmiş⁹¹; kadın-erkek için ve yıllara göre gruplandırılmada standart z testini kullanmışlardır. Davey' nin yaptığı beşerli gruplara göre referans aralığı belirlemek ne kadar güvenlidir⁹⁰? veya bizim çalışmamızdaki gibi büyük olmayan farklılıklara rağmen grup oluşturmak ne kadar gereklidir? Çok fazla alt gruplara ayırma homojeniteyi artırdığı için referans aralığının sınırlarını daraltabilir; ancak, uç değerler atıldıktan sonra bile geniş referans aralıklarının oluşabileceği indirekt örnekleme yönteminde gerekli olduğunu düşünmekteyiz. Beşerli yaş grupları gibi küçük gruplara ayırarak bile özellikle çocukluk yaş grubunda, grup farklılıkları gözden kaçabilmekte ve yanıltıcı olabilmektedir. Çalışmamızda TSH, sT4 testlerinin referans değerleri özellikle 0- 11 ay yaş için diğer yaş gruplarından belirgin farklılık gösterdiğini saptadık.

Referans aralığı hesaplarken seçilen metot ne olmalıdır, parametrik mi, non-parametrik mi? Bu konuda NCCLS biyolojik verilerin genellikle Gaussian dağılıma uymadığını bu nedenle non- parametrik yöntemin kullanılması gerektiğini savunur⁶. IFCC ise parametrik yöntemin uygulaması gerektiğini gerekirse Gaussian dağılıma uymayan verilerde transformasyon yapılarak hesaplama yapılması gerektiğini belirtir⁵.

Çalışmamızda referans aralıklarını hesaplarken MedCalc v.13.0.2 programını kullandık. Bu program doğrudan Kolmogorov- Smirnov yöntemine göre dağılımın normal dağılıma uyup uymadığını test eder ve hem parametrik hem de non-parametrik metoda göre sonuç verir ve hangi metodu tercih etmemiz gerektiğini de önerir, ancak normal dağılım testi başka bir yöntemle yapıldığında sonuçlarda farklılık gözlenebilecektir bir dağılım yöntemi ile diğer bir dağılım yöntemi her parametre için aynı olmayabilecek ve farklılıkların meydana gelmesine neden olabilecek etkenlerdendir. Her alt grubu kendi arasında karşılaştırıp, aralarındaki istatistiksel farkı hesaplayıp fark varsa ayırıp, yoksa birleştirip sonra da her birini kendi içinde değerlendiren ve aşırı uç

değerleri attıktan sonra dağılımı inceleyen ve parametrik veya non- parametrik yöntemle karar veren ve referans aralığını hesaplayan bir algoritmik bilgisayar programı yoktur. Ancak gelişen teknoloji sayesinde benzeri programlar üretilerek hem standardizasyon sağlanmış olur hem de kişisel değerlendirmelerden ortaya çıkabilecek hata oranı da azalır.

Ülkeler için farklı popülasyonlar söz konusu olduğu gibi, aynı ülkenin farklı bölgelerinin coğrafi yapısı, iklimi, toprağın kimyasal bileşimi, halkın beslenme alışkanlığı gibi faktörlerinde farklı olabileceği, bunun da çeşitli kan parametrelerine yansyacağı açıktır; nitekim Koloğlu yaptığı tarama çalışmasında Türkiye’de bir çok yörede önemli oranda guatr sorunu olduğunu ileri sürmüş, bunun da suların ve toprağın iyot içeriğinin yetersizliğinden kaynaklandığını belirtmiştir⁹³.

Völzke ve arkadaşları iyot yetersizliğinin bulunduğu bir bölgede 20- 79 yaş aralığında hiçbir tiroid hastalığı bulunmayan 1488 kişiyi (825 erkek) kapsayan TSH, sT3, sT4 referans aralığı çalışması sonucunun iyot yetersizliği bulunmayan bölgelerdeki tiroid fonksiyon test referans değerlerinden farklı olduğunu tespit etmiştir¹².

Irksal çeşitlilik, yaş ve cinsiyet tiroid fonksiyon test sonuçlarına etki etmekte farklılıklar sergilemesine neden olabilmekte Hollowell ve arkadaşlarının Amerika’da 12 yaş üstü 17353 veri ile yaptıkları bir çalışmada bütün etnik gruplarda kadınların TSH ortalama konsantrasyonlarının erkeklerden daha yüksek olduğu, yaş ile TSH ortalama konsantrasyonunun arttığı beyazlarda ve Meksika kökenli Amerikalılardaki TSH ortalama konsantrasyonun siyahilerden daha yüksek olduğunu göstermişlerdir².

Gebeliğin 1. trimesterındaki serum TSH’ı gebeliğin diğer dönemlerine göre yaklaşık % 20 oranında daha düşüktür. Bu değişiklik hCG ile TSH’ın yapısal benzerliğinden kaynaklanmaktadır, hCG piki gebeliğin 10- 12. haftalarında olmakta bu sürede TSH da düşük seyretmektedir. sT4 seviyeleri ise bu süreçte normalden yüksek gözlenmektedir. Gebeliğin 2. trimesterında ise TSH ve sT4 seviyeleri normal değerlere yakındır⁹⁴.

Laulu ve Roberts’ın yaptıkları çalışmada gebeliğin 2. trimesterındaki 3064 kan örneğinde (% 42’si beyaz ırk, % 23’ü ispanya kökenli, % 22’si siyah ırk, % 13’ü asya kökenli) tiroid fonksiyon testlerini Architect İ2000SR (Abbott Diagnostics) cihazında çalışmışlar ve non-parametrik yöntemle referans

aralığını belirlemişlerdir. Belirledikleri referans aralığın üst sınırı olan 3,1 mIU/L den büyük olanların oranı belirlenmiş, beyaz ırka mensup olanlarda artmış TSH konsantrasyonu prevalansının en yüksek olduğunu siyah ırka mensup olanlarda ise artmış TSH konsantrasyonu prevalansının daha az olduğunu ve gebeliğin 2. trimesterındaki kadınların referans aralığının gebe olmayan kadınlardan farklı olduğunu göstermişlerdir. Ancak, tespit ettikleri referans aralığın çoğunluğu, etnik kökenler arasında farklılık göstermediğini dolayısıyla tek bir referans aralık kullanılmasını önermektedirler. Gebeliğin 2. trimester değeri için 0,15- 3,11 mIU/L olarak belirlemişlerdir. Ancak buldukları referans aralığı bizim tespit ettiğimiz referans aralığı (0,040- 4,659 mIU/L) sonucundan farklıdır. Ancak çalışmamızda gebeliğin 1. trimesteri için tespit ettiğimiz TSH sonucuyla (0,021- 3,927) daha yakın değerler göstermektedir⁹⁵. Gebeliğin 2. trimesterında tespit ettiğimiz TSH sonucu, kadın bireyler için belirlediğimiz TSH sonucu (0,53- 4,86 μ iu/ml) ile yakınlık arz etmekte olup alt sınırı daha düşüktür. Gebeliğin 1. trimesteri için tespit ettiğimiz sT3 değeri 3,4- 6,1 pmol/L olup gebe olmayan kadınlar için tespit ettiğimiz referans aralığı (3,26- 6,27 pmol/L) ile benzerdir; sT4 için gebeliğin 1. trimester referans aralığı 11,5- 19,2 pmol/L olup gebe olmayan kadın yaş grubu için tespit ettiğimiz referans aralığı 9,75- 20,48 pmol/L'dir ve gebeliğin 1. trimester referans alt limiti gebe olmayan kadınların referans alt limitinden yüksektir.

Laboratuvarların büyük çoğunluğunda referans aralığı gebe olmayan sağlıklı yetişkinlere oluşturulmuş olup özellikle gebeliğin 1. trimesteri için bulduğumuz referans aralığının sağlıklı yetişkin kadınlardan farklılığı göz önünde bulundurulursa birçok laboratuvar sonucunun değerlendirilmesinin güvenilirliği ve doğruluğu önemli bir problemdir. Örneğin TSH 4,2 μ iu/ml olan gebeliğinin 1. trimesterındaki hasta sonucu gebe olmayan kadınların değerleri ile karşılaştırılırsa hastanın, sağlıklı olduğuna karar verilecektir; ancak gebeliğin 1. trimesteri için tespit ettiğimiz referans aralığına göre değerlendirilirse hipotiroidi olarak değerlendirilecektir, sT4 ve sT3 sonuçlarının normal olduğu subklinik hipotiroidide bu sonuç büyük önem arz etmektedir. Gebelikte görülen hipotiroidizm, yenidoğanda ve çocuklukta sinir sisteminin gelişiminde eksikliklere, zeka geriliğine neden olabilecek; annede ise doğumsal komplikasyonlarına neden olabilecektir¹³.

TSH ve tiroid hormonlarının kan düzeyleri yaşa bağlı olarak farklılık göstermektedir¹¹.

Zurawski ve arkadaşlarının 1 ay- 20 yaşı kapsayan 3221 kız ve 2596 erkek hastanın dahil edildiği 1aydan düşük olan hastaların hipertiroidili ve hipotiroidili olguların çalışmaya dahil edilmediği TSH, sT3, sT4 için beş grup oluşturulmuş; 1-11 ay, 1- 5 yaş, 5- 9 yaş, 6- 10 yaş,11-15 yaş ve 16- 20 yaş şeklinde gruplandırılmış, retrospektif pediatrik referans aralığı çalışmasında ölçümler DELFIA immünoflorometrik sistemi ile yapılmış olup TSH ve sT4 kan ortalama konsantrasyonları yaş artışı ile beraber düşmektedir⁹⁵.

1- 11ay için 131 hasta verisi ile tespit ettikleri TSH için referans aralığı 0,8- 6,3 mIU/L' dir. 0- 11ay için bizim tespit ettiğimiz referans aralığı 0,78- 11,66 mIU/L mIU/L (535kız); 0,38-16,38 mIU/L (662 erkek) sonuçları bulunmuştur. Kız veriler için bulduğumuz alt sınır ile uyumlu ancak üst sınırimızın daha yüksek olmasının nedeni yenidoğan grubunun TSH değerleri olabilir. Zurawski ve ark.nın çalışmasındaki diğer yaş grupları ile uyumlu olmakla beraber erkek grup için alt sınırimız daha düşüktür. Zurawski ve ark. sT4 referans aralıklarının cinsiyete göre farklılık göstermediğini belirlemişler ve 16-20 yaş için tespit ettikleri referans aralığı 7-28,7 pmol/l (n: 70) olup; çalışmamızda sT4 için referans aralıkları cinsiyete göre farklı olduğunu ve her iki cinsiyete göre belirlediğimiz referans aralıkları sonuçları bu çalışma sonuçlarından referans alt limitlerimiz daha yüksek referans alt limitlerimiz ise daha düşük olup, bu çalışma sonuçları çalışmamız sonuçlarından daha geniş bir aralık göstermiştir. İki çalışma arasındaki farklılıklar; referans aralıkları hesaplarken parametrik yöntemi kullanmışlar, biz ise çalışmamızda non-parametrik yöntemi kullandık; ayrıca ölçüm yöntemi olarak immünoflorometri kullanmışlar, 1 ay altı grubu çalışmaya dahil etmemişler ve veri sayıları çalışmamız veri sayısından oldukça düşüktür.

Yaş ve cinsiyet ile ilgili olarak yapılan Davey'nin çalışmasında beşerli yaş aralıkları ile 20 grup oluşturmuşlar ancak en fazla grup 38 kişiden oluşmakta 25 yaş altı hasta grubu toplam sayısı ise 29 dur. Bu çalışmaya göre TSH kan düzeyleri sonuçlarının ortalaması her yaş grubunda farklılık göstermemiştir⁹¹.

Oysa bizim çalışmamızda kadın grup için 20 yaşa kadar bir düşüş, 20- 70 yaş arası plato ve 70 yaş sonrası hafif bir düşüş vardır, yine erkek hasta TSH

serum konsantrasyon sonuçlarının ortalamaları yaşla hafif bir düşüş gösterdi. Davey'nin çalışmasında 20- 24 yaş grubunda (7 kişi) ve 85- 89 yaş grubunda (6 kişi) sT4 için ortalamaların farklı olduğunu belirtmektedir. Ancak bu farklılığın yaşa ve cinsiyete göre referans aralık belirlemek için önemli olmadığını belirtmektedir. sT4 için belirlediği referans aralık 9- 24pmol/L olup çalışmamız referans aralık sonuçlarına göre geniştir. Referans aralıklar için belirledikleri sayı non-parametrik ya da parametrik için pek yeterli görünmemektedir. Acaba geniş referans aralığı belirlemek hasta sonuçlarını değerlendirmek için ne kadar güvenilirdir?

Sagrado ve arkadaşları tarafından İspanya'da 12- 94 yaş arası 304 kişi (151erkek, 153 kadın) ile (bireylerin100'ü ilaç kullanımı olmayan, tiroid hastalığı öykü bulunmayan ve tiroid dışı hastalığı olmayan sağlıklı birey, bireylerin 100'ü poliklinik hastası ve bireylerin 104'ü yatan hasta) TSH, sT4 ve sT3'ü kapsayan referans aralığı çalışması yapılmıştır. Yaş gruplarını 50 yaş altı ve 50 yaş üstü olarak oluşturmuşlardır. Çalışma sonucunda sağlıklı grupta TSH ve sT4 ortalama konsantrasyonları kadın ve erkeklerde belirgin farklılık göstermiş, sT3 testinde ise farklılık göstermemiştir. Tersine sT3 ortalama konsantrasyonları yaş ile ilişkili olarak belirgin farklılık gösterirken, TSH ve sT4 test ortalama konsantrasyonları böyle bir farklılık göstermemiştir. Poliklinik hastalarında tüm testlerde kadın erkek ortalama konsantrasyonları arasında farklılık tespit etmemişler, sT3 test düzeylerinde yaşla ilgili olarak belirgin farklılık olduğunu belirlemişlerdir⁹⁶.

Yaptığımız çalışmada farklı olarak TSH kadın verilerimiz sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında daha dar bir aralıkta yer almakta; poliklinik hastaları ile karşılaştırıldığında poliklinik hastalarının üst sınırı yakın değerlerde olup alt sınırı bizim sonucumuzdan daha düşüktür; kadın yatan hasta grubu çalışma sonuçları bizim sonuçlarımıza göre oldukça geniş aralık içermektedir. TSH erkek referanslıkları poliklinik ve yatan hasta grubu ile benzerlik göstermekte ancak sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında sonuçlarımız daha geniş bir aralık mevcut olup alt sınırimız daha düşük, üst sınırimız ise daha yüksektir. Çalışmamızdaki sT4 referans aralık sonuçlarının üst limitleri sağlıklı grup ve poliklinik hastalarından yüksek yatan hasta referans aralık sonuçlarından düşüktür; alt limitleri ise sağlıklı gruptan daha düşük, ancak poliklinik ve yatan hasta grubundan daha yüksektir. Bizim sonuçlarımızdaki sT3 sonuçları Sagrado

ve Arkadaşları'nın yaptığı çalışmadan alt limitleri sağlıklı gruptan yüksek, poliklinik hasta grubu ile benzer ve yatan hasta grubundan yüksek; üst limitleri poliklinik hastaları ile benzerlik arz etmekte, yatan hasta grubundan oldukça farklı ve sağlıklı grup ile farklıdır. Bu farklılıkların veri sayısı farklılıklarından, kullanılan otoanalizör farklılığından ve dağılım farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz Sagrado ve Arkadaşları'nın yaptığı çalışma çalışmamızdan farklı olarak sT4 ve sT3 sonuçları parametrik dağılım göstermektedir, ayrıca yaş karşılaştırılmasının çalışmamızdan farklı olarak 50 yaş altı ile 50 yaş üstü olarak yapılmasının gerçek farklılığı ortaya koyamayacaktır.

Özellikle dağılım farklılığı toplumlar arası farklılığın göstergesi olduğunu düşündürmektedir. Sagrado ve Arkadaşları'nın yaptığı çalışma çeşitli parametrelerde cinsiyete ve yaşa göre farklılığın olduğunu göstermekte ve bizim çalışmamızı desteklemektedir.

İlçöl ve Aslan 18- 40 yaşları arasında 328 sağlıklı bireyden (143 erkek, 185 kadın) almış oldukları kan örneklerini hem parametrik olmayan yöntem hem de parametrik yöntemle göre (Advia- Centaur cihazı ile kemiluminesans ölçüm metodu ile çalışıp) TSH, sT3, sT4'e ait referans değerlerini hesaplamışlar ve ardından iki yöntem sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Erkek ve kadın ayrımı yapmayıp birlikte değerlendirme yapmışlardır. Parametrik olmayan yöntemle göre TSH'ı 0,51- 3,51 $\mu\text{IU/ml}$, sT4'ü 11,082- 25,35 pmol/L ve sT3'ü 3,44- 6,406 pmol/L ; parametrik yöntemle göre TSH'ı 0,49- 3,52 $\mu\text{IU/ml}$, sT4'ü 11,082- 21,36 pmol/L ve sT3'ü 4,25- 6,37 pmol/L olarak bulmuşlardır⁸⁸.

Sonuçlarımız ile karşılaştırıldığında sT3 sonuçlarımız non- parametrik yöntemle değerlendirildi ve oldukça benzerdir (Tablo 38,39). sT4 sonuçlarımızın alt limitleri çalışmanın her iki yöntemine göre daha düşük olup referans aralığımız parametrik yöntemle benzerdir (Tablo 33, 34). TSH kadın bireyler için belirlediğimiz referans aralığının üst limiti İlçöl ve Aslan'nın çalışmasından daha yüksektir, alt limiti benzerdir; TSH erkek bireyler için belirlediğimiz referans aralığı her iki yöntem ile karşılaştırıldığında daha geniştir. (Tablo 28,29).

Çalışmalar arası farklılıklarda; çalışmamız sonucu elde ettiğimiz referans aralığı gruplarımızın daha geniş olması örneğin TSH kadın için 1 yaş ve üzerini referans grup olarak belirlememiz oysa İlçöl ve Aslan'nın yaptıkları çalışma daha dar bir yaş aralığını kapsamakta ayrıca veri sayılarımız da oldukça

farklıdır, veri sayısının fazla olması belirli parametrelerde farklılıklar oluşabilmesinin temel nedeni olarak görmekteyiz.

Enli ve Aslan Denizli'de yaşayan 18-40 yaş arasında 131 erkek, 128 kadın olmak üzere 259 referans bireyden oluşan direkt yöntemle, ayrıca Mayıs-Ağustos 2000 arasında (4 ay) laboratuvara başvurarak analizleri yapılmış 18-40 yaş grubunun sonuçlarını toplayıp 1113'ünde TSH, sT3, sT4'ü kapsayan tiroid panelini indirekt yöntemle değerlendirmişler, Kolmogorov- Smirnov testine göre testleri parametrik ya da non-parametrik olarak belirlemişler ve sonuçları karşılaştırmışlardır. Ayrıca direkt yöntemle yaptıkları örneklemede testleri hem parametrik hem de non-parametrik olarak değerlendirmişler, ancak TSH ve sT4 için parametrik yöntemi kullanamamışlardır. Direkt örnekleme yöntemi ile non-parametrik olarak TSH'ı 0,30- 4,17 $\mu\text{u/ml}$, sT4'ü 10,296- 24,453 pmol/L, sT3'ü 2,002- 6,776 pmol/L olarak bulmuşlar. sT3'ü parametrik yöntemle 2,002- 6,468 pmol/L olarak tespit etmişlerdir. İndirekt örnekleme yöntemi ile TSH'ı 0,009- 2,95 $\mu\text{u/ml}$, sT4'ü 9,909- 24,453 pmol/L, sT3'ü 2,002- 6,468 pmol/L olarak bulmuşlar ve bu sonuçlara göre referans aralık hesaplamasında, anketlerle referans bireylerin seçilmesi ve non- parametrik ve parametrik yöntem arasında anlamlı bir fark olmadığını ancak non- parametrik yöntemin istatistik hesaplamaları gerektirmediğinden kullanımının daha kolay olabileceğini belirtmişlerdir. Sonuçlarının hastaneye başvuran birey verilerinden hesaplama yönteminin kendi hasta popülasyonlarına uygulanabileceğini gördüklerini, hasta bilgilerine kolayca erişilebilmesi sağlandığında çok daha başarılı olabileceğini belirtmişlerdir⁸¹.

Köseoğlu ve arkadaşlarının İzmir'de yaşayan, 20- 50 yaş arasında NCCLS önerilerine göre belirlenmiş, 274 sağlıklı birey (133 kadın, 141erkek) ile yaptıkları direkt örnekleme yöntemi kullanarak TSH, sT4, sT3 testlerinin referans aralığını belirlemişlerdir. Tiroid fonksiyon testleri için 20- 50 yaş grubunda erkek ve kadın için ortak referans aralıklarını non- parametrik yöntem ile belirlemişlerdir. TSH için 0,60- 6,25 $\mu\text{u/ml}$, sT4 için 13,2- 25 pmol/L ve sT3 için 4,57- 8,02 pmol/L olarak belirlemişlerdir⁹⁷.

Yaptığımız çalışmanın erkek ve kadın grubunun TSH, sT4 ve sT3 için belirlediğimiz referans aralığından alt ve üst sınırı daha yüksektir. (Tablo 28, 29, 33, 34, 38, 39). Aynı hormon otoanalizörünün kullanılmasına, bizim çalışmamızda TSH, sT4 ve sT3 testleri için non- parametrik yöntemin

kullanılmasına rağmen iki çalışma arasındaki referans aralık farklılığının temel nedenini veri sayılarının oldukça farklı olması ve bölgesel farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Motor ve arkadaşları 40- 59 yaş ve 60- 80 arasında toplam 129 kadın, 131 erkek sağlıklı referans bireyden direkt yöntemle ve yine laboratuvar bilgi sisteminden elde ettikleri 40- 59 yaş ve 60- 80 yaş arasında toplam 3060 erkek, 4090 kadın birey ile indirekt örnekleme yöntemi ile referans aralığı belirlemişlerdir. Direkt yöntem ve indirekt yöntem sonuçlarını karşılaştırmışlardır. TSH, sT4 ve sT3 testlerini Abbott Architect i2000 otoanalizörü ile kemilüminesans yöntemle ölçmüşlerdir. Cinsiyet açısından sT4 için yaş gruplarında her iki örnekleme yöntemi ile anlamlı bir fark göstermediklerini ancak TSH ve sT3 için cinsiyet açısından anlamlı farklılığın her iki örnekleme yöntemi ile olduğunu göstermişlerdir. Tüm testler için direkt örnekleme yöntemi ile yaş grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını indirekt örnekleme yönteminde ise TSH ve sT3 testleri için yaş grupları arasında anlamlı bir farklılığın olduğunu göstermişlerdir. TSH ve sT4 için non- parametrik yöntemi kullanmışlardır TSH ve sT4 için indirekt örnekleme yöntemi ve direkt örnekleme yöntemi arasında uyumlu referans aralıklarının olduğunu sT3 için %5 den büyük bir farklılığın olduğunu belirtmişlerdir. İndirekt örnekleme yöntemi ile her laboratuvarın kendi referans aralığını belirleyebileceği ve lokal koşullara göre yaşa ve cinsiyete göre referans aralığının belirlenebileceğini ifade etmişlerdir⁴.

Çalışmamızda sT4,sT3 ve TSH testleri için tüm yaş gruplarında non-parametrik yöntemi uyguladık. Aynı dağılım metodu (Kolmogorov- Smirnov) kullanılmasına rağmen sT3 ve sT4'te olduğu gibi farklı referans aralığı belirleme yöntemleri çıkabilmektedir. Kullanılan otoanalizör farklılıkları referans aralığını etkileyebilmektedir; örneğin Abbott Architect i2000 otoanalizöründe TSH testi için 0,0025- 100 µu/ml tespit limiti geçerliken bizim ölçümleri yaptığımız otoanalizörde ölçüm tespit limiti 0,010- 150 µu/ml dir.

Motor ve arkadaşlarının yaptığı indirekt örnekleme yöntemi ile referans aralığı belirleme çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş ve cinsiyete göre alt grupların oluşması ancak direkt örnekleme yönteminde böyle bir farklılığın olmaması acaba direkt yöntem ile yapılan çalışmaların veri toplama iş yükü ve maliyeti nedeni ile veri sayısının az olmasından mı? kaynaklandığını düşündürmektedir.

Motor ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçları ile çalışmamız sonuçları oldukça yakındır. Her iki çalışmanın ülkemizin yakın bölgelerinde yapılmış olmasının bunda etkisinin olabileceğini bize düşündürmektedir. Özellikle Avrupa ve Amerika kaynaklı referans aralık çalışmaları ile karşılaştırmalarda bunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Bizim bulduğumuz referans aralık değerlerinin üretici firma değerleri ile benzerlik ve farklılıkları nelerdir?

Kadın hastalar için belirlediğimiz TSH referans aralığı üretici firmanın belirlediği referans aralığı ile benzerdir, ancak 2-12 yaş için üretici firmanın referans aralığından alt ve üst limiti daha düşük olarak belirlenmiştir (Tablo 28). Erkek hastalar için belirlediğimiz TSH referans aralığı üretici firmanın referans aralığından alt ve üst limiti daha düşük olarak belirlenmiştir (Tablo 29).

Kadın ve erkek hastalar için belirlediğimiz sT4 referans aralığı üretici firmanın belirlediği referans aralığından daha geniş sınırlarda bulunmuştur (Tablo 33-34).

sT3 kadın hastalar için belirlediğimiz referans aralığı üretici firma referans aralığından alt limiti ve üst limiti daha düşük; sT3 erkek hastalar için belirlediğimiz referans aralığı üretici firma referans aralığından alt limiti daha düşük, üst limiti yetişkin gruptan daha yüksek olup 21 yaş altı için üretici firmanın belirlediği referans üst limitinden daha düşüktür (Tablo 38-39).

Üretici firma gebeler için herhangi bir referans aralığı belirlememiş olup, gebe hastaların değerlendirilmesi için gebe olmayan kadın grubunun referans aralığının kullanılmasına salık verilmiştir.

Bu çalışma, laboratuvarların kendi referans aralıklarını belirlemesi gerektiğini göstermiştir. Çünkü özellikle laboratuvarlarımızda kullandığımız kitlerin çoğunun Avrupa veya Amerika kaynaklı olduğu göz önünde bulundurulursa üretici firma tarafından belirlenmiş referans aralıkların toplumumuzun referans aralığı ile örtüşmemekte, gebe bireyler için ayrıca bir referans aralığının belirlenmemiş olması önem arz etmekte olup, bu nedenle her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesi veya en azından kullanılan referans aralığının toplumun referans aralığı ile uygunluğunun teyit edilmesi gerekmektedir.

Son yıllarda bilgisayar teknolojisinin sağladığı kolaylıklar ve laboratuvar bilgi sistemlerinin gelişmesi hastane verilerinin çok daha sağlıklı kayıt

altına alınmasını sağlamıştır. Referans aralığı hesaplamadaki zorluklar göz önüne alındığında, hastane verileri kullanılarak yapılan referans aralığı hesaplama yöntemleri pratikte daha uygulanabilir görünmektedir. Ayrıca laboratuvarlar arası bilgi paylaşımının yaygınlaşması ve ulusal referans aralığı politikasının da oluşturulması ile standardizasyonun sağlanması gerekliliğine inanmaktayız.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Klinik laboratuvar testlerinin tıbbi karar amacıyla kullanılabilmesi için her testin referans aralıklarının bilinmesi gerekir.
2. Referans aralık değerleri coğrafi bölge, ırk, cinsiyet, yaş ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Bu yüzden, her laboratuvar kendi referans aralık değerlerini belirlemelidir.
3. Direkt yöntemle referans aralık değerlerini belirlemek son derece zor bir işlemdir. Ancak son yıllarda bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ile laboratuvar bilgi sistemlerinin kurulması, hastane verilerinin dijital ortamda kayıt altına alınabilmesini sağlamıştır. Bu da yeteri kadar birikmiş hasta verisi ile indirekt yöntemle referans aralıklarının hesaplanabilmesine olanak tanımıştır. Bu yöntemin direkt yöntemle göre kolay ve ucuz olduğu görülmüştür.
4. Referans aralığı hesaplanırken hem parametrik hem de non-parametrik yöntem kullanılmıştır. Bu konuda IFCC parametrik, NCCLS ise non-parametrik yöntemi önermiştir. Çalışmamızdaki veri sayısının çokluğu, alt grupların dağılım analizinde Gaussian ve non-gaussian formlarının her ikisinin de görülmesine neden olmuştur. Bu durum referans aralıklarını hesaplanırken her iki yöntemin de kullanılabilmesini düşündürmektedir.
5. Gerek direkt gerekse indirekt yöntemde alt gruplara ayırmada net bir fikir birliği olmadığı görülmüştür. Belirli yaş gruplarına göre tespit ettiğimiz referans aralık alt ve üst limitleri farklılık göstermiştir. Sınırdaki çıkan sonuçların dahi tanısal öneminin olduğu bazı klinik durumlar nedeniyle bu farklılığın önemli olduğunu düşünmekteyiz.
6. Şimdilik her alt grubu kendi arasında karşılaştırıp, aralarındaki istatistiksel farkı hesaplayıp fark varsa ayırıp, yoksa birleştirip sonra da her birini kendi içinde değerlendiren ve aşırı uç değerleri attıktan sonra dağılımı inceleyen ve parametrik veya non-parametrik yöntemle karar veren ve referans aralığını hesaplayan bir algoritmik bilgisayar programı yoktur. Ancak gelişen teknoloji sayesinde benzeri programlar üretilerek hem standardizasyonun sağlanabileceğini hem de kişisel değerlendirmelerden ortaya çıkabilecek hata oranlarının azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

7. Üretici firmanın önerdiği referans aralıkları bizim toplumumuzun değerlerini tam olarak yansıtmadığı görülmüştür. Özellikle gebe bireyler ile gebe olmayan kadın bireylerin referans aralıkları farklı olup, gebe bireyler için saptanan referans aralıklarının gebe olmayanlar için kullanılması yanlış değerlendirmelere neden olacaktır.
8. Her bölgenin kendi referans aralıklarını belirlemesi ve laboratuvarlar arasında bilgisayar informasyon sistemi kurularak bölgesel farklılıkların ortaya konmasıyla daha verimli bir ulusal sağlık politikası sunulabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Horn PS. Thyroid. İn: Kaplan LA, Pesce AJ (eds). Clinical Chemistry. 5th ed. New York: Elsevier, 2010: 948- 969.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2002; 87: 489– 499.
3. Laurberg P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. Thyroid 1993; 3: 279- 83.
4. Motor S, Erden G, Sahillioğlu B ve ark. Direct versus indirect strategies for thyroid hormone reference intervals established in a middle- aged and elderly population on an immunoassay analyzer. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2010; 3: 161- 167.
5. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline— Second Edition, C28- A2. June 2000.
6. Ferré-Masferrer M, Fuentes-Arderiu X, Puchal-Añé R. Indirect reference limits estimated from patients' results by three mathematical procedures. Clinica Chimica Acta 1999; 279: 97– 105.
7. Collins PP. Determination of normal values from a hospital population. Am. J. Med. Tech. 1975; 41: 25- 31.
8. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, Uusipaikka E, Rajamflki A, Finneman H et. al. Reference Intervals Developed from Data for Hospitalized Patients: Computerized Method Based on Combination of Laboratory and Diagnostic Data. Clin. Chem 1994; 40/12: 2209- 2215.
9. Baadenhuijsen H. Indirect estimation of clinical reference intervals from total hospital data: Application of a modified Bhattacharya procedure. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1985; 23: 829- 839.
10. Toprakçı M. Hastane Laboratuvar Test Verileri Kullanılarak Klinik Testlerin Referans Aralıklarının Saptanması. Uzmanlık Tezi 2000; İstanbul.

11. Penny R, Spencer CA, Frasier SD and Nicoloff JT. Thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroglobulin (Tg) levels decrease with chronological age in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 177- 80.
12. Völzke H, Alte D, Kohlmann T, et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2005; 15: 279-85.
13. Nissim M, Giorda G, Ballabio M, D'Alberon A, Bochicchio D, Orefice R et al. Maternal thyroid function in early and late pregnancy. *Horm Res* 1991;36: 196- 202.
14. De Felice M, Postiglione MP, Di Lauro R. Minireview: thyrotropin receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland: insights from Mouse models and human diseases. *Endocrinology* 2004; 145: 4062- 4067.
15. Erdoğan G, Erdoğan M.F, Delange F. Et al. Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from the black sea region and the capital of Turkey. *Eur J. Epidemiol* 2001; 16 (12): 1131.
16. Dohan O, De La Vieja V, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Rev* 2003; 24: 48- 77.
17. Van Sande J, Massart C, Beauwens R, et al. Anion selectivity by the sodium iodide symporter. *Endocrinology* 2003;144: 247- 252.
18. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, et al. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141: 443- 457.
19. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-synthesis-and-secretion>. Erişim tarihi: 02.01.2014
20. Morand S, Chaaoui M, Kaniewski J, et al. Effect of iodide on nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity and Duox2 protein expression in isolated porcine thyroid follicles. *Endocrinology* 2003; 144: 1241- 1248.
21. Boron WF, Boulpaep EL. The Thyroid Gland. In: Barrett EJ (eds). *Medical Physiology: A Cellular and Molecular approach*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2009: 1044- 56.

22. Gentile F, Ferranti P, Mamone G, et al. Identification of hormonogenic tyrosines in fragment 1218-1591 of bovine thyroglobulin by mass spectrometry. Hormonogenic acceptor TYR-12 donor TYR-1375. J Biol Chem 1997; 272: 639- 646.
23. Larsen PR. Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves Disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. J Clin Endocrinol 1998; 2: 838- 884.
24. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/cellular-uptake-of-thyroid-hormones>
[Erişim tarihi: 21.04.2014](#)
25. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/metabolism-of-thyroid-hormone>
[Erişim tarihi: 21.04.2014](#)
26. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/physiology-of-the-hypothalamic-pituitary-thyroidal-system>. [Erişim tarihi: 21.04.2014](#)
27. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/ontogeny-anatomy-metabolism-and-physiology-of-the-thyroid>. [Erişim tarihi: 21.04.2014](#)
28. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-serum-transport-proteins-2>. [Erişim tarihi: 21.04.2014](#)
29. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. J Clin Endocrinol Metab 1987; 65: 689- 696.
30. Palha JA, Episkopoul V, Maed S et al. Thyroid Hormone Metabolism in a Transthyretin-null Mouse Strain. The Journal Of Biological Chemistry 1994; 269: 33135- 9.
31. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/evaluation-of-thyroid-function-in-health-and-disease>. [Erişim tarihi: 21.04.2014](#)
32. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/assay-of-thyroid-hormones-and-related-substances>. [Erişim tarihi: 22.04.2014](#)
33. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estragen therapy. N Engl J Med 2001; 344: 1743- 1749.
34. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormones-in-brain-development-and-function>. [Erişim: 22.04.2014](#)

35. Maia AL, Kim BW, Huang SA, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest* 2005; 115: 2524- 2533.
36. Hernandez A, Structure and function of the type 3 deiodinase gene. *Thyroid* 2005; 15: 865- 874.
37. Wu SY, Gren WL, Huang WS, et al. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism. *Thyroid* 2005; 15: 943- 958.
38. Brabant G, Frank K, Ranft U. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 403.
39. Peeters R, Fekete C, Goncalves C, et al. Regional physiological adaptation of the central nervous system deiodinases to iodine deficiency. *Am J, Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E54- E61.
40. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/the-iodine-deficiency-disorders>.
[Erişim tarihi: 22.04.2014](#)
41. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-regulation-and-dysfunction-in-the-pregnant-patient>. [Erişim tarihi: 22.04.2014](#)
42. Fantz CR, Dagogo S, Ladenson JH et al. Thyroid Function during Pregnancy. *Clinical Chemistry* 1999;45: 2250– 8.
43. Huang SA, Dorfman DM, Genest DR, et al. Type 3 iodothyronine deiodinase is highly expressed in the human uteroplacental unit and in the fetal epithelium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: A91- 82.
44. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/disorders-of-the-thyroid-gland-in-infancy-childhood-and-adolescence>. [Erişim tarihi: 22.04.2014](#)
45. Frank JE, Faik JE, Hermos RJ, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effect on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr* 1996; 128: 548- 554.
46. Mriotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686- 715.
47. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/the-non-thyroidal-illness-syndrome>.[Erişim tarihi: 22.04.2014](#)
48. Brent GA, Hersman JM, Thyroxine therapy in patients with severe non thyroidal illness and low serum thyroxine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1- 8.

49. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/assay-of-thyroid-hormones-and-related-substances>. Erişim tarihi: 22.04.2014
50. Surks MI, Goswami G, BDaniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5489- 5496.
51. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5483- 8.
52. Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Underestimates of serum free thyroxine (T4) concentrations by free T4 immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 76- 79.
53. Mariotti S, Martino E, Cupini C, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. N Engl J Med 1982; 307: 410- 412.
54. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/autoimmunity-to-the-thyroid-gland>. Erişim tarihi: 22.04.2014
55. <http://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-and-the-manifestations-of-thyrotoxicosis>. Erişim tarihi: 22.04.2014
56. Grasbek R. Expert panel on the Theory of Reference Values. Clin Chem.1979; 25(8): 1506- 8
57. Sunderman FW. Current Concepts of Normal Values, Reference values and discrimination values in Clinical Chemistry. Clinical Chemistry. 1975; 21(13): 1873- 7
58. Laleli Y. Referans Kavramı, Ulusal Referans Politikası ve Hasta Verilerinin Kullanımı. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2003; 28 (4): 225- 227.
59. Solberg HE. The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal Program. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 710- 14.
60. 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.
61. Kairisto V, Hunninen KP, Leino A, et al. Generation of reference values for cardiac enzymes from hospital admission laboratory data. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.1994; 32: 789- 796.
62. Baadenhuijsen H, Smith CJ, Indirect Estimation Of Clinical Chemical Reference Intervals From Hospital Patient Data. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 1985; 23: 829- 839.

63. Solberg HE. Referans Değerlerin Belirlenmesi ve Kullanılması. Aslan D (ed) . Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 5th ed. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 251- 261.
64. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, et al. Reference Intervals Developed from Data for Hospitalized Patients: Computerized Method Based on Combination of Laboratory and Diagnostic Data. Clin. Chem. 1994; 40/12: 2209- 221
65. Browning MCK, Ford RP, Callaghan SJ, et al. Intra-and Interindividual Biological Variation of Five Analytes Used in Assessing Thyroid Function: Implications for Necessary Standards of Performance and the Interpretation of Results. Clin. Chem. 1986; 32/6: 962-966.
66. Solberg HE. Using a hospitalized population to establish reference intervals: Pros and Cons. Clin. Chem. 1994; 40: 2205- 206.
67. Lumsden JH. On establishing reference values. Can. J. Comp. Med. 1978; 42: 293- 301.
68. Grossi E, Colombo R, Cavuto S, Franzini C. The REALAB Project: A New Method for the Formulation of Reference Intervals Based on Current Data. Clinical Chemistry 2005; 51(7): 1232- 1240.
69. Keffer JH. Preanalytical considerations in testing thyroid function. Clinical Chemistry 1996; 42/1: 125- 134
70. Erfurth EM, Norden NE, Hedner P, et al. Normal Reference Interval for Thyrotropin Response to Thyroliberin: Dependence on Age, Sex, Free Thyroxin Index, and Basal Concentrations of Thyrotropin. Clin. Chem. 1984; 30/2: 196- 9
71. Grasbeck R. Terminology and biological aspects of reference values. In: Logic and Economics of Clinical Laboratory use. Benson ES, Rubin M, Eds.: Am. Elsevier, New York, 1978
72. Balcı Y. Laboratuvar Hasta Verileri Kullanılarak Biyokimya Testlerinde Referans Aralıkları Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi 2006; İstanbul.
73. Nagayama I, Yamamoto K, Saito K, Kuzuya T, Saito T. Subject-based reference values in thyroid tests. Endocrine Journal 1993; 40(5): 557- 562
74. Lahti A, Petersen PH, C. Boyd JC, et al. Objective Criteria for Partitioning Gaussiandistributed Reference Values into Subgroups. Clinical Chemistry 2002; 48/2: 338– 352

75. Köseoğlu M, İşleten F, Dursun S, et al. Determination of Reference Intervals of Healthy Adults Aged Between 20-50 Years in Izmir. Turk J Biochem 2010; 35 (3) ; 215– 224
76. Kramer MS, Robert W. Platt RW, Wen SW, et al. A New and Improved Population-Based Canadian Reference for Birth Weight for Gestational Age. Pediatrics. 2001; 108/2: 1- 7
77. Reed H. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin. Chem. 1971; 17: 275- 284
78. Boyd JC, Lacher DA. A multistage gaussian transformation algorithm for clinical laboratory data. Clin. Chem. 1982; 28: 1735- 1741.
79. Koduah M, İles TC, Nix BJ. Centile Charts I: New Method of Assessment for Univariate Reference Intervals. Clinical Chemistry2004; 50/5: 901–906
80. Griffiths JK, İles TC, Koduah M, et al. Centile Charts II: Alternative Nonparametric Approach for Establishing Time-Specific Reference Centiles and Assessment of the Sample Size Required. Clinical Chemistry2004; 50/5: 907– 914
81. Enli Y. Denizli'de Yaşayan 18- 40 Yaş Arası Bireylerde Farklı Yöntemlerle Referans Aralıklarının saptanması. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2003; 28 (4); 228-245.
82. Virtanen A, Kairisto V, Uusipaikka E. Regression-based reference limits: determination of sufficient sample size. Clinical Chemistry 1998; 44/11: 2353– 58
83. Lot JA, Mitchell LC. Estimation of reference ranges: How many subjects are needed? Clin. Chem. 1992; 38: 648- 650.
84. Solberg HE, Lahti A. Detection of Outliers in Reference Distributions: Performance of Horn's Algorithm. Clinical Chemistry 2005; 51/12: 2326– 2332
85. Ovla HD, Taşdelen B. Aykırı Değer Yönetimi. Mersin Üniv Sağlık Bilimler Derg. 2012; 5/3: 1- 8
86. Horn PS, Feng L, Li Y, et al. Effect of Outliers and Nonhealthy Individuals on Reference Interval Estimation. Clinical Chemistry 2001; 47/12: 2137– 2145
87. Eugene K, Harris, Boyd JC. On Dividing Reference Data into Subgroups to Produce Separate Reference Ranges. Clin. Chem 1990; 36/2: 265- 270.

88. İlçöl YÖ, Aslan D. Bursa İlinde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması. Turk J Biochem 2004; 29 (2); 183- 192.
89. Anderson S, Bruun NH, Pedersen KM, et al. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. Thyroid. 2003; 13: 1069- 78.
90. Inal TC, Serteser M, Coşkun A et al. Indirect Reference Intervals Estimated from Hospitalized Population for Thyrotropin and Free Thyroxine. Croat Med J. 2010; 51: 124-30.
91. Davey R. Thyroxine, thyrotropin, and age in a euthyroid hospital patient population. Clinical Chemistry. 1997;43: 2143–2148
92. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A et al. New Reference Intervals for Thyrotropin and Thyroid Hormones Based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and Regular Ultrasonography of the Thyroid. Clinical Chemistry 2005; 51: 1480– 1486.
93. Koloğlu S. Türkiye’de Endemik Guatr. Ankara: Elif Matbaası, 1984.
94. Glinoeer D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, van Steirteghem A et al. Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 276- 87
95. Zurakowski D, Canzio J, Majzoub JA. Pediatric Reference Intervals for Serum Thyroxine, Triiodothyronine, Thyrotropin, and Free Thyroxine. Clinical Chemistry 1999; 45: 1087-91.
96. Sagrado MG, Gil FJM. Population-specific reference values for thyroid hormones on the Abbott ARCHITECT i2000 analyzer. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 540–542.
97. Köseoğlu M, İşleten F, Dursun S ve ark. Determination of Reference Intervals of Healthy Adults Aged Between 20-50 Years in Izmir. Turkish Journal of Biochemistry 2010; 35 (3) ; 215– 224.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	Adenozin Trifosfat
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
ClO ₄	Perklorat
D1	Deiodinaz 1
D2	Deiodinaz 2
D3	Deiodinaz 3
DAG	Diaçil Gliserol
DIT	Diiodotirozin
Duox 1	Dual oksidaz 1
Duox 2	Dual oksidaz 2
EPTRV	Expert Panel on Theory of Reference Values; Referans Değerler Teorisi Uzman Paneli
GDP	Guanozin Difosfat
GTP	Guanozin Trifosfat
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
ICSH	International Council for Standardization in Hematology; Hematolojide Standardizasyon için Uluslararası Konsey
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry; Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu
IP ₃	İnozitol trifosfat
LH	Lüteinleştirici hormon

MAP Kinaz	Mikrotübül İlişkili Protein Kinaz
MCR	Metabolik Klirens Hızı
MCT8	Monokarboksilat Taşıyıcı 8
MIT	Monoiodotirozin
µiu	Mikro İnternational Unit; Mikro Uluslararası Birim
mIU	Mili İnternational unit; Mili Uluslararası Birim
ml	Mililitre
mRNA	mesajcı Ribonükleik asit
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards; Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi
NHANES III	The Third National Health and Nutrition Examination Survey; Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması
NIS	Sodyum- İyot Simporter
OATP	Organik Anyon Taşıma Polipeptidi
Pax8	Paired box gen 8
pmol	Pikomol
RLU	Rölatif Işık Birimi
SCN	Tiyosiyanat
SRIH	somatotropin salgılanmasını inhibe eden hormon (somatostatin)
sT3	Serbest Triiodotronin
sT4	Serbest Tiroksin
T2	Diiyodotronin
T3	Triiodotronin
T4	Tiroksin

TBAb	Tiroid Blokan Antikor
TBG	Tiroid Bağlayıcı Globülin
TcO4	Perteknetat
Tg	Tiroglobulin
TPO	Tiroid Peroksidaz
TR	Tiroid Hormon Reseptörleri
TRE	Tiroid Hormon Cevap Elemanları
TRH	Throid Releasing Hormone; Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSAb	Tiroid Sitümülan Antikor
TSH	Tiroid Sitümülan Hormon
TSH rAb	TSH reseptör antikoru
TSHR	Tirotropin Reseptör
TTF-1	Tiroid Transkripsiyon Faktör 1
TTF-2	Tiroid Transkripsiyon Faktör 2
TTR	Transtiretin; T4 bağlayıcı prealbümin

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Tiroid hormon sentezi ve tiroid hücrelerine iyot transportunda anahtar noktalar.)	12
Şekil 2 (Tiroid hormon metabolizmasının deiyodinasyon ve non deiyonidasyon metabolizması.)	17
Şekil 3 (T3'ün santral nöron hücresine potansiyel geçişi.)	21
Şekil 4 (Tiroid hormonlarının hücre içinde aktivasyon ve inaktivasyonu.)	25
Şekil 5 (Hipotalamus- hipofiz- tiroid aksı.)	26
Şekil 6 (Gebe kadınlardaki tiroid hormon değişiklikleri.)	30
Şekil 7 (Açlık ve hastalıklarda tiroid fonksiyonları.)	32
Şekil 8 (Referans tanımları.)	39
Şekil 9 (TSH (erkek) için basit lineer regresyon grafiği.)	62
Şekil 10 TSH (kadın) için basit lineer regresyon grafiği.	63
Şekil 11 (sT4 (erkek) için basit lineer regresyon grafiği.)	64
Şekil 12 (sT4 (kadın) için basit lineer regresyon grafiği.	65
Şekil 13 (sT3(erkek) için basit lineer regresyon grafiği.)	66
Şekil 14 (sT3(kadın) için basit lineer regresyon grafiği.)	67
Şekil 15 (TSH testinin kadın bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	70
Şekil 16 (TSH testinin erkek bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	70
Şekil 17 (TSH testi için tüm verilerin yaşa göre ortalama	71

	konsantrasyon grafiği.)	
Şekil 18	(sT4 testinin kadın bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	74
Şekil 19	(sT4 testinin erkek bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	74
Şekil 20	(sT4 testi için tüm verilerin yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	75
Şekil 21	(sT3 testinin kadın bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	78
Şekil 22	(sT3 testinin erkek bireylerde yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	78
Şekil 23	(sT3 testi için tüm verilerin yaşa göre ortalama konsantrasyon grafiği.)	79

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (TSH'ın tiroid hücre işlevleri üzerine etkileri.)	16
Tablo 2 (Tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin karşılaştırılması.)	18
Tablo 3 (T3 ve T4 karşılaştırmalı özellikleri.)	24
Tablo 4 (Bazı durumlarda tiroid otoantikörleri.)	37
Tablo 5 (Referans birey seçiminde muhtemel dışlama kriterleri.)	41
Tablo 6 (Referans aralık saptama anket formu.)	42
Tablo 7 (Preanalitik faktörler.)	44
Tablo 8 (Sağlıkla ilişkili referans değerleri için gruplara ayırma kriterlerine örnekler.)	46
Tablo 9 (Çalışmaya alınan testler ve referans kitlesinin dağılımı.)	53
Tablo 10 (TSH'ın uç değer atılmaksızın kadın ve erkek için yaş gruplarına göre belirlenen referans aralıkları.)	58
Tablo 11 (sT4'ün uç değer atılmaksızın kadın ve erkek için yaş gruplarına göre belirlenen referans aralıkları.)	59
Tablo 12 (sT3'ün uç değer atılmaksızın kadın ve erkek için yaş gruplarına göre belirlenen referans aralıkları.)	60
Tablo 13 (TSH'ın uç değer atılmaksızın kadın bireyler için her yaşa göre belirlenen referans aralıkları.)	61
Tablo 14 (TSH (erkek) için basit lineer regresyon uygulaması.)	62
Tablo 15 (TSH (kadın) için basit lineer regresyon uygulaması.)	63

Tablo 16 (sT4 (erkek) için basit lineer regresyon uygulaması.)	64
Tablo 17 (sT4 (kadın) için basit lineer regresyon uygulaması.)	65
Tablo 18 (sT3(erkek) için basit lineer regresyon uygulaması.)	66
Tablo 19 (sT3(kadın) için basit lineer regresyon uygulaması.)	67
Tablo 20 (TSH (kadın)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.)	68
Tablo 21 (TSH (erkek)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.)	69
Tablo 22 (sT4 (kadın)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.)	72
Tablo 23 (sT4 (erkek)'e ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.)	73
Tablo 24 (sT3 (kadın)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.)	76
Tablo 25 (sT3 (erkek)'a ait uç değerler atıldıktan sonraki her yaş için belirlenmiş tanıtıcı istatistiki veriler.)	77
Tablo 26 (Gebe bireylerde belirleyici istatistikler.)	80
Tablo 27 (TSH testinin aynı yaş gruplarındaki bireylerde cinsiyetler arası anlamlılık düzeyi ($p<0,05$).)	80
Tablo 28 (Mersin İli için belirlenen TSH (kadın) referans aralığı.)	80
Tablo 29 (Mersin İli için belirlenen TSH (erkek) referans aralığı.)	81
Tablo 30 (Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen TSH (kadın) referans aralığı.)	81
Tablo 31 (Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen TSH (erkek) referans aralığı.)	81
Tablo 32 (sT4 testinin aynı yaş gruplarındaki bireylerde cinsiyetler arası anlamlılık düzeyi ($p<0,05$).)	82

Tablo 33 (Mersin İli için belirlenen sT4 (kadın) referans aralığı.)	82
Tablo 34 (Mersin İli için belirlenen sT4 (erkek) referans aralığı.)	82
Tablo 35 (Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT4 (kadın) referans aralığı.)	83
Tablo 36 (Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT4 (erkek) referans aralığı.)	83
Tablo 37 (sT3 testinin aynı yaş gruplarındaki bireylerde cinsiyetler arası anlamlılık düzeyi ($p<0,05$).)	83
Tablo 38 (Mersin İli için belirlenen sT3 (kadın) referans aralığı.)	84
Tablo 39 (Mersin İli için belirlenen sT3 (erkek) referans aralığı.)	84
Tablo 40 (Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT3 (kadın) referans aralığı.)	84
Tablo 41 (Klinik anlamlılığı değerlendirmek için belirlenen sT3 (erkek) referans aralığı.)	85
Tablo 42 (Mersin İli için belirlenen gebe veri grupları referans aralığı.)	85
Tablo 43 (Her bir testin tüm verilere göre belirlenen referans aralığı.)	85