



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

**KLİNİK BİYOKİMYA TESTLERİNİN MERSİN İLİ'NDEKİ
REFERANS ARALIKLARININ
İNDİREKT YÖNTEMLE BELİRLENMESİ**

**Dr. Hakan KALAFAT
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Uğur ATİK**

MERSİN-2008



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

**KLİNİK BİYOKİMYA TESTLERİNİN MERSİN İLİ'NDEKİ
REFERANS ARALIKLARININ
İNDİREKT YÖNTEMLE BELİRLENMESİ**

**Dr. Hakan KALAFAT
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Uğur ATİK**

MERSİN-2008

T E Ő E K K Ü R

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal alanda yol gösteren, bilgi ve deneyimleriyle her türlü desteği veren ve bu çalışmayı yönlendirip sorunların çözümünde yardımcı olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Uğur Atik'e saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Biyokimya eğitiminin sağladığı olanaklardan en iyi şekilde yararlanmam için beni yönlendirip destekleyen Sayın Prof. Dr. Lülüfer Tamer, Doğ. Dr. Gürbüz Polat, Doğ. Dr. Gülçin Eskandari, Doğ. Dr. Burak Çimen ve Yrd. Doğ. Dr. Necati Muşlu'ya 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 Doğ. Dr. Arzu Kanık ve Öğr. Gör. Gülhan Orekici'ye teşekkür ederim.

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

Eşim Ayşe'ye yardımları, sabrı ve sevgisi, oğlum Kağan Gürcan ve kızım Eliz'e varlıkları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|----|
| 1. ÖZET | 5 |
| 2. İNGİLİZCE ÖZET | 6 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ | 7 |
| 4. GENEL BİLGİLER..... | 9 |
| 4.1. Referans ve Normal Değer Kavramları | 9 |
| 4.1.1. Normal Değer | 9 |
| 4.1.2. Referans Değer ve Referans Aralığının Tanımı..... | 10 |
| 4.2. Referans Birey..... | 11 |
| 4.2.1. Referans Bireyin Tanımı | 11 |
| 4.2.2. Referans Bireylerin Seçilmesi | 11 |
| 4.2.2.1. Direkt örnekleme yöntemi | 13 |
| 4.2.2.2. İndirekt örnekleme yöntemi | 14 |
| 4.3. Referans Kitlesinin Gruplandırılması | 16 |
| 4.4. Birey Örneklerinin Toplanması ve Analitik Prosedür | 17 |
| 4.4.1. Preanalitik Evre..... | 18 |
| 4.4.1.1. Kan örneklerinin Alınması | 19 |
| 4.4.1.2. Kan Örneklerinin Transferi ve Ayrılması..... | 20 |
| 4.4.2. Analitik Evre..... | 20 |
| 4.4.3. Postanalitik Evre | 21 |
| 4.5. Referans Değerlerin İstatistiksel Analizi | 21 |
| 4.5.1. Verilerin toplanması | 21 |
| 4.5.2. Referans Değerlerin Gruplara Ayrılması | 22 |
| 4.5.3. Referans Gruplardaki Veri Sayısının Önemi | 27 |
| 4.5.4. Dağılımın İncelenmesi | 28 |
| 4.5.5. Aşırı Uçlarda Gözlenen Değerlerin Belirlenmesi..... | 29 |
| 4.5.6. Referans Kitlesinin Dağılım Tipinin Değerlendirilmesi | 30 |
| 4.5.7. Referans Sınırların Saptanması..... | 33 |
| 4.5.7.1. Parametrik Yöntemler | 34 |
| 4.5.7.2. Non-parametrik Yöntemler | 35 |
| 4.6. Veri Transformasyonu | 36 |

| | |
|---|-----|
| 4.7. Referans Aralıklarının Transfer Edilebilirliği..... | 36 |
| 5. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 38 |
| 5.1. Çalışma Grupları | 38 |
| 5.2. Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi..... | 38 |
| 5.3. Kullanılan Cihaz ve Kitler | 38 |
| 5.4. Biyokimyasal Testlerin Metotları ve çalışma Prensipleri | 40 |
| 5.5. Kullanılan Bilgisayar Programları ve İstatistiksel Yöntemler | 45 |
| 6. BULGULAR | 47 |
| 7. TARTIŞMA..... | 87 |
| 8. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 97 |
| 9. KAYNAKLAR | 99 |
| 10. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | 104 |
| 11. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ | 107 |
| 12. TABLOLAR DİZİNİ..... | 108 |

1. Ö Z E T

Klinik laboratuvar testlerinin tıbbi karar amacıyla kullanılabilmesi için her testin referans aralıklarının bilinmesi gerekir. Referans aralık değerlerinin coğrafi bölge, ırk, cinsiyet, yaş ve beslenme alışkanlıkları gibi faktörlere bağlı olarak değişmesi nedeniyle her laboratuvar kendi referans aralık değerlerini belirlemelidir. Ancak referans aralıklarının hesaplanması oldukça zordur. Son yıllarda hastane verileri kullanılarak, referans aralıklarının indirekt yöntem ile daha kolay hesaplanabildiğine dair yayınların sayısı hızla artmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda 01.01.2005 ile 31.12.2006 tarihleri arasında (2 yıl) çalışılan testlerden, onsekizinin hasta sonuçlarının verilerini kullanarak indirekt yöntemle referans aralıklarının hesaplanmasıdır. Anılan tarihler arasında polikliniklerimize başvuran bireylerden 1.190.765 veri elde edilmiştir. Ancak bu çalışma kapsamı içerisine polikliniklerimize yalnızca bir kez başvuran 5 yaş ve üzeri hastalardan 480.937 veri dahil edilmiştir. Alt gruplara ayırmada ise MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines; Çok Değişkenli Uyumlu Regresyon Uzanımları Tekniği) analizinden faydalanılmıştır.

Çalışmanın sonucunda elde edilen bilgilere göre belirlediğimiz referans değerler ile üretici firmanın önerdiği değerler arasında benzerlikler vardır. Ancak tam bir örtüşme gözlenmemiştir. Glukoz, üre, kreatinin, total bilirubin, indirekt bilirubin ve aspartat transaminazın referans değerleri üretici firmanın değerleri ile benzer; lipit paneli, ürik asit, total protein, albumin, alanin transaminaz, gamma-glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz ve kreatin kinaz değerleri ise farklı çıkmıştır.

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. Bu yöntemin, bilgisayar informasyon sistemlerinin gelişmesi, bu konu hakkındaki çalışmaların artması ve standardizasyonun sağlanması ile ileride direkt yöntemin yerini alacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hastane verileri, İndirekt yöntem, MARS analizi, Referans aralığı.

2 . A B S T R A C T

The reference intervals of the clinical laboratory tests have to be known for accurate medical decision. As reference interval values vary due to factors such as geographical district, ethnicity, age and feeding, all laboratories have to determine their own values. However, it is quite difficult to estimate the reference intervals. Recently, publications are increasing which shows that estimating the reference intervals by indirect method is easier by using hospital data.

The aim of this study was to analyze the reference intervals of eighteen tests which were performed at the Clinical Biochemistry Laboratory of Mersin University Medical Hospital between 01.01.2005 and 31.12.2006 (2 years) by using patients' data with indirect method. Between those days 1.190.765 data were obtained from the patients who applied to our outpatient clinics. However, 480.937 data were included in this study from the patients who applied only once and who were at the age of 5 and over. MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines) analyze was used in order to separate the subgroups.

As a conclusion, some of the estimated reference intervals were similar with the values recommended by the producer firm while some others were not. The reference values of glucose, urea, creatinin, total bilirubine, indirect bilirubine and aspartat transaminase were found similar with the values of the producer firm; the reference values of lipids, uric acid, total protein, albumine, alanine transaminase, gamma-glutamil transferase, laktat dehidrogenase and creatine kinase were not found similar with the values of the producer firm.

The results of this study suggest that by using hospital data the reference intervals could be calculated by the indirect method. However, in the literature there does not exist enough studies about the necessary data number, seperating into subgroups, criteria of omitting extreme values and selecting the methods to estimate the reference intervals. We suggest that the indirect method will be using in future as studies on this issue increase, as computer information systems are developed and as the standardization is ensured.

Key words: hospital data, indirect method, MARS analysis, reference interval.

3 . G İ R İ Ő V E A M A Ç

Tıbbi anamnezlerden, klinik muayenelerden ve destek incelemelerden elde edilen veriler referans bilgilere göre değerlendirilir. zellikle laboratuvar test verilerinin rolü, destek incelemelerde ve hastalıkla ilgili durumun değerlendirilmesinde oldukça fazladır. Bu veriler klinikte tedavinin ve takibin her safhasında klinisyene ışık tutmaktadır.

Biyokimyasal testlerin gün geçtikçe artması ve çeşitlenmesi, verilerin yorumlanmasını dolayısı ile referans aralıklarını daha da önemli hale getirmiştir. O halde elimizde test sonuçlarının doğru ve kesin bir şekilde anlamlandırılmalarını sağlayacak güvenilir referans aralıklar bulunmalıdır¹. Değişen teknoloji ve klinik ihtiyaçlar nedeniyle uygulama ve değerlendirmede değişiklikler olabilirse de her laboratuvarın kendi normal referans aralığını belirlemesine veya en azından kullandığı kitin önerdiği referans aralığının geçerliliğini onaylamasına gereksinim vardır².

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 yerleřtirmesidir¹.

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) nerilerine göre yapılmaktadır^{3,4}. Bu neriler belirli standartları getirirse de bireylerin direkt örnekleme ile seçilmeleri çeşitli zorlukları de beraberinde getirmiştir.

Ferr-Masferrer ve arkadaşlarının hasta verilerinin istatistiksel olarak aşırı karışık ve geniş dağılım göstermediği takdirde, referans aralığı belirlemesinde kullanılabileceğini göstermeleri üzerine bu konuya ilgi artmıřtır¹. Hatta bazı araştırmacılar hastane popülasyonunun kullanılması, hasta olmayan sağlıklı bireylerin kullanılmasından daha güvenilir referans aralıkları ortaya çıkaracağını ileri srmşlerdir^{5,6,7,8}. Bu görüşe göre semptomatik

hastalığı olmayan bireylerin oluşturduğu kitle, hasta bireylerin oluşturduğu kitleden ayrı bir dağılım sergilemektedir.

Referans aralıklarının elde edilmesi ise istatistiksel bir çalışma gerektirmektedir, özellikle hastane popülasyonlarının sıklıkla kullanılmaya başlaması ile birlikte klasik Gaussian analizinin bazı noktalarda yetersiz kaldığını ortaya çıkarmıştır.

Yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlerle bireyler arasındaki çeşitlilik popülasyona ait referans aralıklarının mümkün olduğu kadar özel bir aralık olarak hesaplanmasını gerektirir. Bu nedenle de referans aralığı oluşturulurken bu özel aralığı oluşturabilmek için popülasyon daha homojen alt gruplara ayrılmalıdır, ancak laboratuvar verilerini ayırmak için standart istatistiksel tekniklerin kullanılması uygun değildir. Bu sorunun çözümü için birçok farklı istatistiksel yöntem denenmiştir; bu yöntemlerin herbiri kendi içerisinde bazı üstünlüklere sahip olmakla birlikte maalesef hiçbiri, seçilmiş her örnek kitle için aynı güvenilirlikte sonuç üretememektedir^{6,9,10}.

Bu çalışmada, referans aralığının hasta popülasyonu kullanılarak hesaplanabilirliği; alt gruplara ayırmada ise MARS analizinin uygulanabilirliği araştırılmıştır^{11,12,13,14}. Ayrıca laboratuvarımızda çalışılan ve klinisyen tarafından sık kullanılan 18 testin dolaylı yöntemle hesaplanması, böylece kendi referans değerlerimizin oluşturulması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Referans ve Normal Değer Kavramları

Klinisyen, bireyin sağlıklı ya da hasta olduğuna karar verebilmek için anamnez, fizik muayene, destek tetkikler ve laboratuvar verilerinden oluşan bilgilerin sentezini yaparken, bu bilgileri referans verilerle karşılaştırır. Laboratuvar verilerinin yorumu, bu karşılaştırmalar sonunda yapılan karar verme işlemidir¹⁵. Laboratuvar verileri aynı zamanda tedavinin takibinde, prognozda, taramada, toksikolojide ve daha birçok klinik basamakta kullanılmaktadır¹. Referans verilerin işlevi, karşılaştırmalar için başvurulacak bir veritabanı oluşturmaktır¹⁵. Buna göre “referans değer”, “referans aralığı” ve referans verilerin elde edileceği grubu oluşturacak “referans bireylerin” tanımını yapmadan önce genellikle terminolojik kargaşa yaratan “normal değer” kavramını tartışmak yerinde olacaktır.

4.1.1 Normal Değer

Referans değerlerin hesaplanmasıyla ilgili kaynaklar oldukça eski yıllara dayanmaktadır. 1960’lı yılların sonlarında başlayan yayınlarda, “normal aralık (normal değerler)” olarak adlandırılmış ve istatistiksel hesaplama yolları tartışılmıştır. Ancak “**normal değer**” olarak kullanılan terminoloji bazı sakıncalar nedeniyle terkedilmiştir. Çünkü normal terimi oldukça göreceli bir kavramı ifade etmektedir.

Günümüzde normal terimini açıklamak için bazı tanımlamalar yapılmıştır.

Bu tanımlamalar:

- **Bireyin kendi normali:** Bireyin sağlıklı döneminde elde edilmiş değer.
- **Optimum sağlık kondisyonundaki bireylerden** elde edilmiş verilere dayanan değerler.
- **Cohort (eş grupları) normalleri:** Hastanın grubunu temsil eden sağlıklı toplumdan elde edilmiş değerler.
- **Genel toplum normalleri:** Hastanın geldiği toplumun tüm fertlerini temsil eden gruptan elde edilmiş normaller.

➤ **İstatistiksel anlamıyla normal dağılım ya da Gaussian dağılıma uyan veriler grubu** (biyolojik veriler her zaman normal dağılım gösteren çan eğrisi grafiğine uymaz)¹⁵.

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 düşmektedir.

Örneğin; normal ürik asit değeri, yaş, cinsiyet, ırk, fiziksel aktivite, ilaç, genetik faktörler gibi, birçok etken altındadır. Bireyden bireye değişebilen değerlerin hangilerinin normal olarak tanımlanması gerektiğini belirlemek çok zor, hatta imkânsızdır. 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, “referans” teriminin daha uygun olacağı görüşü yaygın olarak benimsenmiştir^{16,17,18}.

4.1.2 Referans Değer ve Referans Aralığının Tanımı

Referans değer tanımı NCCLS'nin ilgili dokümanında şöyle yapılmaktadır: “Bir referans bireyinde belirli bir fenotipin gözlemlenmesi ya da ölçülmesi yolu ile elde edilen değerdir”⁴.

IFCC ise “referans değerler” terimini, “belirli bir kantite için tanımlanmış tek bir bireyden veya gruptan elde edilen değerlerdir” olarak tanımlar ve bu terimin kullanılmasını önerir. Bununla ilişkili olarak referans birey, referans değer, referans dağılım, referans sınır, referans aralık ve gözlenen değerler terimlerini de önermiştir¹⁹.

Dolayısı ile örnek bir gruptan seçilen referans bireyleri bir araya getirilerek, bir referans kitlesi oluşturulabilir. Bu değerler bir dağılım oluşturur ve bu dağılım istatistiksel analize tabi tutulduğunda dağılımın belli bir bölümünü sınırlandıran alt ve üst değerlerin içine aldığı kesim dağılımın belli bir yüzdesini ifade eder¹.

Bu arada, yukarıda adı geçen terimlerin, IFCC'nin önerdiği terminolojiye göre tanımını yapmak yerinde olacaktır^{1,16}.

- **Referans değeri:** Referans örnek grubundaki bireylerde yapılan özel ölçümler veya gözlemlerin sonucunda elde edilen değerlerdir.
- **Referans dağılımı:** Referans değer verilerinin istatistiksel dağılımıdır.
- **Referans sınır:** Referans dağılımdan bulunur ve tanımlayıcı amaç için kullanılır.
- **Referans aralığı:** Alt ve üst referans sınırları içine alan aralıktır. Bazı durumlarda tek bir referans sınır önemli olabilir. Bu durumlarda, genellikle üst sınır (X) önemlidir ve referans aralık, sıfır ile üst sınır arasındadır (0-X).
- **Gözlenen değerler:** Gözlem ve ölçümle belirlenen, tıbbi referans değerler, referans dağılım, referans sınırları ve aralıklarıyla karşılaştırılarak tıbbi karar vermek için kullanılan sayısal değerdir.

Referans değerler terimi, önüne değerlerin hangi temele göre elde edildiğini veya neyi / hangi grubu temsil ettiğini gösterir bir sıfat eklenerek kullanılmaktadır. *Örneğin; sağlıklı ilişkili referans değerler, diyabetik hastalar, yatan diyabetik hastalar ve ayaktan tedavi gören diyabetik hastalar gibi...* Bu sıfatlar her referans değerinin sağlıklı popülasyona ilişkin olmadığını kanıtlamaktadır¹⁹.

Diğer bir ayırım da bireyin ve popülasyonun referans değerleri arasındadır. Bireyin referans değeri bireyin daha önce tanımlanmış sağlık durumuna ilişkin kendisinin değeridir. Popülasyonun referans değeri ise, tanımlanmış sağlık durumundaki birey grubundan elde edilmiş değerlerdir ve *referans değerlerin* başına hiçbir sıfat konmadan kullanıldığı zaman popülasyonun referans değerleri kastedilmektedir¹⁹.

4.2 Referans Birey

4.2.1 Referans Bireyin Tanımı

Referans birey, klinik araştırma yapılan bireylerle karşılaştırılmak üzere tanımlanmış kriterlere göre seçilmiş bireydir¹⁵.

4.2.2 Referans Bireylerin Seçilmesi

Referans bireyler grubuna hangi bireylerin seçileceği bir dizi kriter ile belirlenir. Bu kriterler referans popülasyonun tanımını, sağlık veya ilgilenilen hastalık için spesifikasyonları içerir¹⁵. Tablo 1'de sağlıklı ilişkili referans bireylerin seçimi için önemli olan dışlama kriterleri belirtilmektedir.

Tablo 1: Sağlıkla ilişkili referans değerleri için dışlama kriterlerine örnekler^{15,19}.

| Sağlıkla İlişkili Referans Değerleri İçin Dışlama Kriterleri | |
|---|--|
| Hastalık | |
| Risk faktörleri | Obezite Hipertansiyon Çevresel ve mesleksi riskler Genetik olarak belirlenen riskler |
| Farmakolojik olarak aktif ajanların alınması | Hastalık ve rahatsızlık için ilaç tedavisi Oral kontraseptifler İlaç bağımlılığı Alkol Tütün |
| Özel fizyolojik durumlar | Gebelik Stres Yoğun egzersiz |

Yukarıda yapılan açıklamalarda değinildiği gibi öncelikle 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^{20,21}.

Referans popülasyonu, istatistiksel bir çalışmada genelde varsayılan ve hedef alınan, ancak ulaşılması çok zor ya da imkânsız olan kitleyi temsil eder³. İdeal olan tüm popülasyonun muayene edilmesi ve kriterlere uyanlar arasından rastgele referans bireylerin belirlenmesidir. Fakat bu birçok nedenden dolayı pratikte mümkün değildir¹⁹. Bundan dolayı referans popülasyonunu en iyi şekilde temsil eden referans bireylerin seçiminde birkaç yöntem geliştirilmiştir.

4.2.2.1 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 2'de NCCLS C28-A standartlarına uygun olarak, örnek anket formundan yararlanılarak hazırlanan anket formu görülmektedir⁴.

Tablo 2: Referans aralık saptama anket formu²².

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--|---------|----------|---------|----------|------|---|---|---|----|--------|
| 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: | BOY: | MESLEK: | TELEFON: | | | | | | | | |
| YAŞ: (YIL) | CİNSİYET: | İRK: | BOY: | (m) | (cm) | AĞIRLIK: | (kg) | | | | | |
| KENDİNİZİ SAĞLIKLI HİSSEDİYOR MUSUNUZ? | | | (E) | (H) | | | | | | | | |
| DÜZENLİ OLARAK EGZERSİZ YAPIYOR MUSUNUZ? | | | (E) | (H) | | | | | | | | |
| EVET İSE NE KADAR SIKLIKTA? (SAAT/HAFTA) | | | | | | | | | | | | |
| AKTİVİTENİN DERECESESİ? | (HAFİF) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | (AĞIR) |
| SON ZAMANLARDA HİÇ RAHATSIZLANDINIZ MI? | | | (E) | (H) | | | | | | | | |
| EĞER EVET İSE NE ZAMAN? | VE NEDEN? | | | | | | | | | | | |
| REÇETE EDİLMİŞ İLAÇ ALIYOR MUSUNUZ? | | | (E) | (H) | | | | | | | | |
| EĞER EVET İSE NE? | SÜRESİ: | | | | | | | | | | | |
| EN SON İLAÇ NE ZAMAN ALDINIZ? | ADI: | | | | | | | | | | | |
| VİTAMİN İLACI ALIYOR MUSUNUZ? | | | (E) | (H) | | | | | | | | |
| EĞER EVET İSE NE? | SÜRESİ: | | | | | | | | | | | |
| 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 ANTİBİYOTİK 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? | | | | | | | | | | | |

Bireyler seçilirken bu faktörlerin etkisi altında olup olmadığına bakılır, bu kriterler seçim esnasında uygulamanın yönüne göre iki şekilde kullanılabilir¹;

➤ **Test öncesi örneklem (A priori);** Örneklem içinden, tanımlanmış katılım kriterlerine uygunluklarına göre bireylerin direkt metotla seçilmesidir^{15,23}. Analiz yöntemi ile ilgili bilgiler çok sayıda ve çok iyi biliniyorsa bu yöntem tercih edilir. İleriye dönük bir ayıklamadır^{16,17}.

➤ **Test sonrası örneklem (A posteriori);** Çok sayıda bireyin sonuçlarını içeren iyi düzenlenmiş, elimizdeki tüm koşulları sağlayan demografik bir veritabanından tanımlanmış katılım kriterlerine uyan bireylerin direkt metotla seçilmesidir^{1,15}. Analiz yöntemi ayrıntılı bilinmiyor ve hakkında yeterli bilgi toplanamıyorsa önce bireylerden örnek alınır. Analiz yapıldıktan sonra, ayırma ve alt gruplara bölme işlemi yapılır^{16,17}. Eğer veritabanı iyi düzenlenmemişse, yüzeysel ve kulaktan dolma bilgilerle referans bireyi seçimi yapılamaz. Bu durumda indirekt örnekleme yapmak ve istatistiksel analiz metodunu da buna göre seçmek daha yerinde olacaktır¹.

A priori ve A posteriori örneklem yaparken bireyler iki şekilde seçilir:

➤ **Rastgele örneklem;** Her bireye eşit seçilme şansı veren bir işlemdir. Referans grup oluşturulmasında bireylerin rastgele olması daha uygundur. Çünkü grubun hepsinin referans grubu kriterlerini sağladığı düşünülür. Elde edilen veriler istatistiksel analiz ile değerlendirilir. Fakat bu şekildeki çalışmanın gerçek hayatta uygulanması zordur. Bu amaçla genellikle kan donörlerinden ve hastane çalışanlarından grup oluşturularak referans aralık hesaplanması sık yapılan, ancak rastgele örneklem tanımına uymayan bir işlemdir¹⁶.

➤ **Rastgele olmayan örneklem;** Bireylere eşit olmayan seçilme şansı veren bir işlemdir. Bu, çoğunlukla uygulanan bir yöntemdir.

4.2.2.2 İndirekt (Dolaylı) Örnekleme Yöntemi

Bireylere dikkat edilmeksizin, analiz sonuçlarının kayıtlı bulunduğu veritabanından belli kurallara uygun şekilde test sonuçlarının seçimidir¹⁵. Ancak yukarıdaki ölçütlere göre bir ayıklama yapılmaksızın veriler olduğu gibi alınır. Bu yöntem daha pratik bir yöntem olmakla beraber toplanan veri kitlesinin istatistiksel analizi daha farklı işlemler gerektirir¹.

Direkt örnekleme yöntemi uygulama zorluğu nedeniyle fazla popülerite kazanmamış, birçok araştırmacıyı kullanılabilirliği kolay yöntemler bulmaya zorlamıştır. İlk olarak 1999 yılında Ferré-Masferrer ve arkadaşları hasta verilerinin istatistiksel olarak aşırı karışık ve geniş dağılım göstermediği

takdirde, referans aralığı belirlemede kullanılabileceğini göstermişlerdir^{2,5}. Nitekim takip eden çalışmalarda, klinik laboratuvarların hizmet verdikleri hasta kitlelerini kendi referans popülasyonları olarak almalarının daha güvenilir olacağını savunan araştırmacıların sayısı da artmıştır^{19,24,25}.

İndirekt örneklendirmenin temel prensibi şuna dayanmaktadır: 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^{1,26}. Ancak bu yöntemlerin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Çünkü bu konuda tanımlanmış birden fazla yöntem vardır ve elde edilen alt ve üst referans limitleri tamamıyla o yöntemde kullanılan matematiksel metoda bağlı kalmaktadır. Bir diğer dezavantaj ise özellikle bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir; elde edilen referans aralıkları o hastanenin belli bir dönemini yansıtmakta ve değerler hastaneden hastaneye farklılıklar gösterebilmektedir^{1,9}. Bu şekilde saptanan referans aralıklarının daha genel bir hasta popülasyonuna uygulanması sakıncalı görülmektedir.

İndirekt örneklendirme yoluyla veri toplanmasında da uyulması gereken bazı hususlar vardır²⁷; 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 olmalıdır.

Görüldüğü gibi indirekt yöntem, direkt yöntemden daha kolaydır, sonuçta herhangi bir veri seçimi yapılmamaktadır. Ancak dağılımda bimodal görünüm

ortaya çıkarsa, kesinlikle hasta tanısı ve demografisi kullanılarak muhtemel gruplaşmalar engellenmelidir.

Referans değerler belirlenirken projenin amacına göre bu örneklem stratejilerinden biri, diğerlerine üstün olabilir. Buna göre hangi metodun kullanıldığı, uygulama sonrası belirtilmelidir¹⁵.

Sonuç olarak, her iki yolla da örneklendirme yapılabilir ve bunlara göre seçilen referans bireyleri de farklı istatistiksel metotlarla değerlendirilebilir. Ne kadar sağlıklı bir veri seçimi yapılırsa daha sonraki basamaklarda, dağılımlarda gruplaşmaya ve uç değerlere o kadar az neden olur.

Sıklıkla kullanılan bir diğer kriter de hastanın taburcu olduğu andaki kaydına geçen tanısıdır. Genellikle bu tanı kullanılarak hastanın tüm test sonuçları yerine, bazı test sonuçları dışlanmakta ve o tanıda belirtilen patolojinin etkilemediği test sonuçları örnek referans kitlesine dahil edilmektedir²⁸. Bu yöntem aslında bir çeşit A posteriori örneklendirmedir ve yapılan şey hastanın demografik bilgilerinin yanı sıra tanısının da kullanılmasıdır.

4.3 Referans Kitlesinin Gruplandırılması

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 3'te sıralanmıştır.

Bu faktörler de ilgili NCCLS dokümanında belirtilmiştir⁴. Dikkat edilirse bazı faktörler Tablo 1'de belirtilen dışlama kriterleri ile aynıdır. Bu faktörlerin etkileri değişebilmektedir. Yaş ve cinsiyet en fazla kullanılan kriterlerdir. Bir çalışmada dışlama kriteri kabul edilen bir faktör başka bir çalışmada dağılımları gruplara ayırmada kullanılabilir. 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 kullanılmaktadır^{29,30,31}.

Tablo 3: Referans kitlesindeki gruplaşmaya yol açan faktörler¹⁹.

| Referans Kitlesindeki Gruplaşmaya Yol Açan Faktörler | |
|---|---------------------------------|
| Yaş | Örnek alınırkenki vücut postürü |
| Kan grubu | İrk |
| Biyoritm | Cinsiyet |
| Diyet | Menstrüel siklus |
| Açlık veya tokluk | Gebelik |
| Egzersiz | Örnek alım saati |
| Coğrafi yerleşim | Tütün kullanımı |

Hastane şartları göz önünde bulundurulduğunda iyi hazırlanmış formlar kullanılarak bu kriterler tek tek uygulanabilir. Bu formların A priori örneklendirmede kullanılması birey seçimini olumlu yönde etkileyecektir. Ancak bu işlemlerin kan alımından önce gerçekleştirilmesi gerekir^{32,33,34}.

4.4 Birey Örneklerinin Toplanması ve Analitik Prosedür

Referans aralığı belirlenecek analitin özellikleri iyi bilinmeli, laboratuvar koşulları, ölçüm yöntemi ve ölçüm cihazı iyi laboratuvar uygulamaları çerçevesinde standardize edilmelidir.

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

4.4.1 Preanalitik Evre

Örnekler toplanmadan önce bireylerin hazırlanması, laboratuvar koşullarının sağlanması ve analizden önceki işlemler gibi preanalitik standardizasyonun sağlanması hem bias* engeller veya minimize eder, hem de bu etkenlerden dolayı varyasyonun ortaya çıkmasına engel olur¹⁹. Preanalitik faktörler biyolojik ve metodolojik olarak iki ana başlık altında etki ederler¹⁶. Tablo 4 ve tablo 5'te bu değişkenler sistematik olarak sıralanmıştır.

Tablo 4: Preanalitik biyolojik faktörler^{15,16,19,35}.

| Preanalitik Biyolojik Faktörler | |
|---------------------------------|--|
| <u>İnternal Faktörler</u> | <ul style="list-style-type: none">• Kişisel değişimler• Yaş• Irk• Cinsiyet |
| <u>Eksternal Faktörler</u> | <ul style="list-style-type: none">• Egzersiz, fiziksel aktivite• Hastaneye yatma ve hareketsizlik• Gebelik, menstrüel siklus• Diyet ve yenilen şeylerin etkisi• Kahve, tütün, alkol kullanımı• İlaç etkileşimleri• Başka hastalıklarla etkileşim• Sirkadiyen değişiklikler• Ateş, şok, travma, stres• Transfüzyon ve infüzyon• Seyahat• Çevre şartları• Mevsimsel değişimler• Şişmanlık• Örnek alınırkenki vücut postürü |

Görüldüğü gibi preanalitik etkenler oldukça fazladır. Bu yüzden her aşamada önlemler alınmalıdır. Bu önlemler biyolojik kaynaklı sapmaları azaltır

*Test sonuçlarının beklenen referans değerlerinden farklılığını gösteren sistematik sapmadır¹⁹

ve bu şekilde hastalık, risk göstergeleri veya tedavinin etkileri gizlenmemiş olur¹⁹.

Tablo 5: Preanalitik metodolojik faktörler^{15,16,19,35}.

| Preanalitik Metodolojik Faktörler | |
|--|--|
| <u>Örnek Alınırken Etki Eden Faktörler</u> | <ul style="list-style-type: none">• Örnek alınmadan önceki dinlenme süresi• Örneğin alındığı zaman• Ekipman• Kullanılan malzemenin temizliği• Örnek alındığı yer ve alınma şekli• Kan alınan tüp ve kullanılan antikoagulan• Örneğin etiketlenmesi |
| <u>Örneğin Analize Hazırlık Aşamasındaki Faktörler</u> | <ul style="list-style-type: none">• Örneğin taşıma şekli• Pıhtılaşma süresi• Serum / plazmanın ayrılması• Örneğin korunma ve saklanması• Analize Hazırlık |

Laboratuvarda örneklerin tiplerine göre toplanma / alınma, analize hazırlık ve korunmaları konusunda prosedürler oluşturulmalı, referans bireylerden örnekler prosedürlere uygun alınmalıdır. Örneğin; referans değerler belirlenirken, vücut postürü diffüze analitler için çok önem arz ederken, sodyum gibi diffüze olmayanlar için önemsizdir¹⁹. Analitlere göre değişiklik gösteren işlemler de ayrıca not edilmelidir¹⁶.

4.4.1.1 Kan Örneklerinin Alınması

Standardizasyon kan örneklerinin alınmasında önemli bir ölçüttür. Her ölçümden önce preanalitik faktörlerin değerlendirilmesi ve tüm aşamaların standardize edilmesi dağılımların gruplaşmaya neden olmaması için gereklidir³⁶. NCCLS bu tip örneklerin nasıl alınması gerektiğini çeşitli prosedürlerle

belirlemiştir¹⁹. Ayrıca acil hastalar için ayrı referans kriterleri tanımlanması uygun bir yaklaşımdır³⁶.

Kan alımından bir gün öncesi hastaların yapması gerekenler ile ayaktan başvuran hastalardan, yatan hastalardan, çocuk ve bebeklerden kan alım teknikleri de standartlara uygun olarak yapılmalıdır^{1,37}.

4.4.1.2 Kan Örneklerinin Transferi ve Ayrılması

Alınan kan örnekleri laboratuvara hızlı bir şekilde transfer edilmeli ve tetkik edilecek analite uygun şartlarda taşınmalıdır. Kan amonyak düzeyi, kan gazları, asit fosfataz, laktat ve piruvat ölçümleri; gastrin, renin, PTH gibi hormonal testlerin ölçümleri için alınan kanlar +4°C'de transfer edilmelidir. Bunun için buzlu su içeren bir kapta taşımak en uygun yoldur. Ayrıca, bu gibi sıcaklığa duyarlı analitler için kan örnekleri soğutulmuş santrifüjlerde çevrilmelidir.

Alınan kan örneği 20-30 dakika bekletildikten sonra iki saat içinde santrifüj edilmelidir. Erken ayrılan serumlarda fibrin oluşumu devam ettiğinden otoanalizörde tıkanma veya hatalı ölçümlere neden olabilir. Ayrılan serumlar ışıktan korunmalı ve bekletilmeden analiz edilmelidir. Bu şekilde, bekletilme ile serum analitlerinin hipokonsantre olması engellenecektir. Eğer hemen analiz işlemi yapılmayacaksa +4-7°C'de 24 saat; 3 güne kadar -20°C'de saklanabilir; daha uzun süre saklanacaksa -70°C' de tutulmalıdır. Bu örnekler çıkartıldığında çözümleri için 25°C'de su banyosunda tutulmalı ve 20 defa ters yüz edilmeli, ardından kullanılmalıdır. Çözülmüş örnekler yeniden dondurulmamalıdır^{1,29,38}.

4.4.2 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^{16,19}. Eksternal kalite değerlendirme programları sonuçları ile doğruluk verileri de değerlendirilir¹⁶.

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 olmalıdır¹⁹.

4.4.3 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 artırmaktadır.

4.5 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 aralıkların saptanmasını içerir¹⁹.

4.5.1 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^{16,17}.

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 tanısal duyarlılığı, tanısal özgüllüğü, prevalansı ve yanlış

kararlara neden olduğu zaman yol açtığı mali ve klinik zarar mutlaka bilinmelidir.

4.5.2 Referans Değerlerin Gruplara Ayrılması

Referans değerler yaş, cinsiyet ve diğer karakteristiklere göre alt gruplara ayrılabilirler (Tablo 6). Gruplara ayırma tabakalama, kategorizasyon veya alt gruplara ayırma olarak da adlandırılmaktadır. 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 ayrılmalıdır³.

Gruplara ayırmada en önemli ve en sık kullanılan iki ölçüt cinsiyet ve yaştır. Sıklıkla postnatal, infant, puberte, premenopozal menopozal ve yaşlılık hallerinde değişim daha belirgindir¹⁶. NCBI (National Center for Biotechnology Information; Ulusal Biyoteknoloji Bilgilendirme Merkezi)'ın internet sitesinde yaşa göre gruplara ayırma Tablo 7'de gösterilmiştir³⁹. Birçok araştırmacı bu ayırımı kullanmaktadır.

Tablo 6: Referans gruplarını mümkün olan alt gruplara ayırmak için kullanılan gruplama kriterlerine örnekler¹⁹.

| Referans Gruplarını Ayırma Kriterleri |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Yaş (eşit aralıklarda kategorize edilmesi gerekmez)• Cinsiyet• Genetik faktörler<ul style="list-style-type: none">○ Irk (etnik köken)○ Kan grupları (ABO)○ Histokompatibilite antijenleri (HLA)• Fizyolojik faktörler<ul style="list-style-type: none">○ Menstrüel döngü evresi○ Gebelik evresi○ Fiziksel durumlar• Diğer faktörler<ul style="list-style-type: none">○ Sosyoekonomik○ Çevresel○ Kronobiyolojik |

Tablo 7: Referans gruplarının yaşa göre sınıflandırılmasına bir örnek³⁹.

| ÇAĞI | YAŞ ARALIĞI |
|-------------------|----------------------|
| Tüm İnfantlar | Doğum-23 ay |
| Tüm çocuklar | 0 yaş-18 yaş |
| Tüm yetişkinler | 19 yaş ve daha büyük |
| Yenidoğan: | Doğum-1 aylık |
| İnfant | 1 ay-23 ay |
| Okul öncesi çocuk | 2 yaş-5 yaş |
| Çocuk | 6 yaş-12 yaş |
| Adolesan | 13 yaş-18 yaş |
| Yetişkin | 19 yaş-44 yaş |
| Orta yaş | 45 yaş-64 yaş |
| Yaşlı | 65 yaş ve daha büyük |
| 80 ve üzeri | 80 yaş ve daha büyük |

Kemik yaşı, boy ve vücut kütle indeksi gibi ölçütler, çocukların sınıflandırılması için, gerçek yaştan daha iyi belirleyicidirler⁴⁰.

Ayrıca bir laboratuvar değişkeni büyük ölçüde yaş ve cinsiyet gibi sağlık alanındaki araştırmalar için çok önemli olan demografik değişkenlerle korelasyonludur. Bireyler arasındaki bu çeşitlilikten kaynaklı olarak popülasyona ait referans aralıklarının mümkün olduğu kadar özel bir aralık olarak hesaplanması gerekir. Bu nedenle de referans aralığı oluşturulurken bu özel aralığı oluşturabilmek için popülasyon daha homojen alt gruplara ayrılmalıdır. Bu alt gruplara ayırma işlemi hekimlere bireylerin sonuçlarını bireyin demografik karakterine göre farklı bir aralıkta eşleştirme olanağı sağlar.

Fakat laboratuvar verilerini ayırmak için standart istatistiksel tekniklerin kullanılması (iki grup ortalamasının, varyansının karşılaştırılması) uygun değildir.

Referans aralıklarının alt gruplara ayrılmasında daha önce yapılan çalışmalarda alt gruplara bilimsel ayırma yöntemleri olmasına rağmen, tam olarak araştırmacılar fikir birliği sağlayamamışlardır. Bu metotlar şunlardır:

1. Harris ve Boyd Metodu:

Laboratuvar verilerinin alt gruplara ayrılması için gerekli olan ilk çalışmayı 1990 yılında Harris ve Boyd yapmışlardır. Bu çalışmalarında Harris ve Boyd birleştirilmiş verilerinin, alt gruplar ile karşılaştırıldığında, ayırmanın kişiler arasındaki çeşitliliği azaltma eğiliminde olması gerektiğini düşünerek çalışmalarına başlamışlardır. Fakat alt gruplar arasında büyük bir farklılık olsa bile, böyle faydalı bir azalmaya ulaşmanın zor olduğunu görmüşlerdir. Bu nedenle kişiler arasındaki çeşitliliği azaltmaktan vazgeçip bunun yerine genel referans sınırlarının dışında kalan alt grupların oranı üzerinde durmuşlardır⁴¹. NCCLS tarafından Harris ve Boyd'un önerdiği bu ayırma metodu önerilir⁴.

2. Lahti Metodu:

Lahti bu konudaki ilk çalışmasını 2002 yılında yapmıştır. Bu çalışmada ayırma kriteri olarak, genel referans sınırları dışında kalan yüzdeler için ya da alt grupların dağılımının referans sınırları arasındaki uzaklığı için kritik değerler önermiştir²⁵. Fakat bu çalışması normal dağılmış verileri alt gruplara ayıran geniş bir çalışmadır ve alt grupların prevalanslarını eşit olarak düşünmüştür. Ancak prevalansların etkisini belirledikten sonra eşit olmayan prevalans değerleri için yüzdeler ve uzaklık için yeni kritik değerler hesaplamıştır²⁹. Ayrıca Lahti normal dağılmayan verileri alt gruplara ayırmak için 2004 yılında bir yöntem geliştirmiştir⁴².

3. Martin Gellerstedt Bilgisayar Algoritması:

Martin Gellerstedt 2006 yılında alt grupların dağılımının normal dağılım ve prevalans değerlerinin eşit olmadığı durum için bir bilgisayar algoritması geliştirmiştir⁴³.

4. MARS (Multivariate Adaptive Regression Splines; Çok Değişkenli Uyumlu Regresyon Uzanımları Tekniği):

Fizikçi ve istatistikçi Jerome Friedman 1991 yılında Stanford'da MARS tekniğini ilk olarak ortaya atmıştır. MARS adımsal bir regresyon yöntemidir ve regresyon setinin performansını geliştirmek için tekrarlamalı ayırma metodunun ve adımsal lineer regresyonun genelleştirilmiş bir hali olarak görülebilir^{11,42}. MARS, bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal olmayan ilişkileri doğrusal yapıya dönüştürme amacıyla uygun transformasyonlar bulmada ve bağımsız değişkenler arasındaki karşılıklı etkileşimleri belirlemede optimum bir yeniliktir^{11,12}. MARS tekniği bağımlı ve bağımsız değişkenler arasında oluşturulan fonksiyonel ilişkiye ait hiçbir varsayım içermeyen parametrik olmayan bir yöntemdir. Bağımsız değişkenlerin farklı aralıklarına karşılık gelen temel fonksiyonları kullanarak MARS esnek bir regresyon modeli inşa eder.

Parçalı temel fonksiyonlar ve bunların kombinasyonlarını kullanarak ve regresyon modellerindeki hem ileriye hem de geriye doğru ilerleme algoritmalarından yararlanılarak MARS modeli elde edilebilir.

MARS modeli şu şekilde tanımlanır:

$$Y = \beta_0 + \sum_{k=1}^K \beta_k B_k(X)$$

Burada;

k: Düğüm sayısını

K: Temel fonksiyon sayısını

X: Bağımsız değişkeni

β_0 : Modeldeki sabit terimi

β_k : Regresyon katsayısını

$B_k(X)$: Temel fonksiyon'u belirtir.

Temel fonksiyon ise aşağıdaki gibi tanımlanır.

$$B_k(X) = \prod_{j=1}^{J_k} [s_{kj}(x_{wkj} - t_{kj})] \quad k=1, \dots, K$$

Buradaki;

J_k : Etkileşim derecesini göstermektedir.

$[.]_+ = \max[0, .]_+$

$s_{kj} : \in [\pm 1]$

t_{kj} : düğüm değeri ve

x_{wkj} : bağımsız değişken değerini göstermektedir¹².

Bu tekniğin referans aralıklarını alt gruplara ayırmada kullanılmasını ilk olarak A. KANIK ve ark. önermiştir¹⁴.

4.5.3 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^{1,44}.

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 sürülmektedir⁴. 120 verinin altında ise modifiye non-parametrik yöntemler kullanılarak daha iyi sonuçlar alınabilir.

Gaussian dağılım gösteren verilerde uygulanan parametrik yöntemlerde ise minimum 30 veri ile çalışma yapmanın yeterli olacağı ileri sürülmektedir⁵. Veri sayısı arttıkça Gaussian dağılıma uygunluk ta artar. Ancak aşırı uç değerlerde artar. Bu durum dağılımın iyi analiz edilmesi ve uç değerlerin iyi bir şekilde ayıklanması ile önlenabilir¹.

Hastane verileri kullanılarak yapılan referans aralığı çalışmalarında ise veri sayısının miktarı hakkında net bir çalışma yoktur. Ancak bir makalede “Yeteri kadar birikmiş veriler” sözü edilmektedir². Gerçekten de birçok hastanenin gelişmiş bilgisayar programları sayesinde birkaç yıllık yeteri kadar birikmiş verisi zaten mevcuttur. *Örneğin biz bu çalışmamızda yaklaşık*

1.150.000 veriyi taradık. Dikkat edilmesi gereken ise hastane verileri hasta popülasyonunu yansıttığı için aşırı uç değerlerin çokluğudur. Bu nedenle aşırı uç değerlerin çok iyi analiz edilip veri setinden çıkarılması gerekir.

4.5.4 Dağılımın İncelenmesi

Referans dağılımın histogramı çizilerek grafiksel olarak gözle değerlendirilmesi önerilir. Şekil 1'deki histogram el ile veya bilgisayar programları ile kolayca çizilebilir ve verilerin görsel olarak kolayca incelenmesini sağlar. Histogramın görsel olarak değerlendirilmesi istatistiksel olarak yanlış değerlendirmeleri de ortadan kaldırır. Ayrıca verinin dağılımı hakkında önemli bilgiler verir.

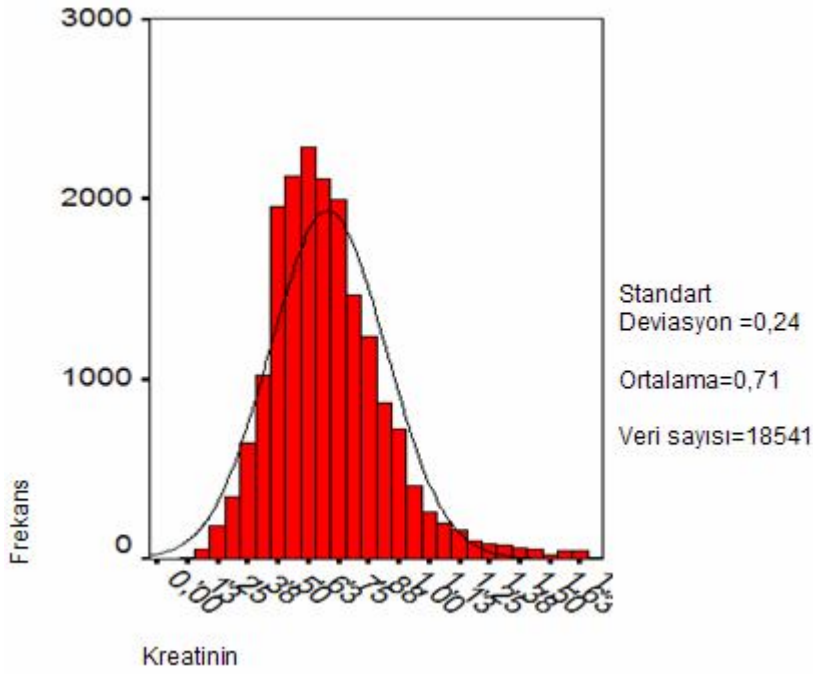
Dağılım aşağıda belirtilen maddeler dikkate alınarak değerlendirilmelidir^{17,18,19}.

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 bulunduğu 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.



Şekil 1: Serum kreatinin değerlerinin histogramı. (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran hastaların verilerinden alınmıştır).

4.5.5 Aşırı Uçlarda Gözlenen Değerlerin (Sapan Değerler) Belirlenmesi

Dağılımlar değerlendirilirken gözlenen, dağılımdan uzaklaşmış aşırı değerler hesaplamalara alındığında sonuçlar olumsuz etkilenir¹⁶. Dağılımlarda aşırı uç değerler bulunabilir. İyi ayıklanmış verilerde dahi bu mümkündür. Özellikle hastane verilerinden alınan örneklerde sonuçlar olduğu gibi alındığından yüksek olasılıkla uç değerler bulunabilir.

Referans kitlesinin dağılımında uç değerlerin bulunup, çıkarılması için bazı metotlar geliştirilmiştir¹;

Dixon metodu: Veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır ve dağılımın alt ve üst noktalarındaki uç değerler Dixon formülü ile aranır¹. Burada dikkat edilmesi gereken sondan üç değer de aynı formülle test edilmesidir^{15,46}.

➤ **Blok prosedürü:** Aynı yönde (düşük veya yüksek) ardışık olarak çok sayıda uç değer bulunabilir. Ancak en son uç değer kendisinden önceki değere çok yakın olduğu zaman aşırı uç değerleri bloke edebilir. Bu durumda iki en yüksek veya en düşük değer arasındaki fark, 1/3 oranından daha fazla ise bu

değere aşırı uç değer uygulaması yapılır ve bulunan en düşük farklı uç değerden sonra gelen tüm uç değerler atılır^{1,46,47}.

➤ **Standart Sapmanın Kullanılarak Aşırı Uç Değerlerin Aranması:**

Veri sayısının 120'den daha fazla olduğu durumlarda kullanılır. Özellikle non-parametrik testlerde ve İndirekt yöntem ile seçilen verilerde kullanılır. Dağılımda ± 4 standart sapmayı aşan değerler dışlanır. Çünkü bu değerlerin normalden çok daha yüksek veya düşük olması hastalıkla ilişkili olabileceğini veya yanlışlıkla veri setine dahil olabileceğini düşündürür. Bu yöntem GraphROC referans aralığı hesaplama programında da kullanılmakta olup programın yazarı tarafından önerilmektedir^{1,27,46}.

Grubbs T İstatistiği: Veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır. Her bir alt ve üst veri için bir T değeri saptanır ve önceden belirlenmiş T istatistik tablolarına göre alt ve üst T değerlerinin derecesine bakılır. Kritik değerleri aştığı takdirde, veri uç değer olarak kabul edilir^{1,46,48}.

➤ **Boxplot Grafikleri:** Veri setindeki değerlerin %25 ile %75 percentilin dışında kalanlarının atılması prensibine dayanır. Veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır ve aşağıdaki formüller uygulanır^{46,49}.

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

$$\text{Alt değer} = \%25. \text{percentil} - X$$

$$\text{Üst değer} = \%75. \text{percentil} + X$$

4.5.6 Referans Kitlesinin Dağılım Tipinin Değerlendirilmesi

Referans kitlesinin dağılımı Gaussian veya non-gaussian olabilir. Dağılım tipinin belirlenmesi referans kitesine uygulanacak referans aralığı belirleme yönteminin hangisi olacağının bilinmesi açısından önemlidir. Çünkü Gaussian dağılımlarda parametrik, non-gaussian dağılımlarda ise non-parametrik yöntemler kullanılır.

Normal dağılıma uygunluğun belirlenmesi çeşitli istatistiksel yöntemleri kullanmayı gerektirir. Bu yöntemler bilgisayar programları tarafından desteklenip kolaylıkla uygulanabilir hale getirilmiştir. Referans aralığının belirlenmesinde en çok kullanılan normal dağılıma uygunluğun test edildiği yöntemler şunlardır:

➤ **Chi-Square (Ki-kare; X^2) Uygunluk testi:** İlk olarak 1900'lü yılların başında çok sık kullanılmaya başlanan bu test homojen olmayan ve gruplandırılmış dağılımlarda yetersiz sonuçlar vermektedir^{50,51,52}. Bu yüzden özellikle referans aralığı hesaplamalarında kullanımı terk edilmiştir.

➤ **Kolmogorov-Simirnov (K-S) Testi:** X^2 uygunluk testlerinin alternatifi olan K-S testi, Kolmogorov tarafından 1933 yılında önerilmiştir. Kolmogorov, tek örnek için uyum iyiliği testini önermiştir. 1939 yılında ise bir Rus matematikçisi olan Simirnov tarafından iki bağımsız örnek için uyum iyiliği testi geliştirilmiştir. Kolmogorov ve Simirnov testi benzerlik nedeniyle uygulamada, Kolmogorov–Simirnov uyum iyiliği testleri olarak bilinirler. X^2 testinin uygulanabilmesi için beklenen frekansların 5'den büyük olması istenir. K-S testi böyle bir şarta dayanmadığı için kolayca uygulanabilmektedir. X^2 testinde beklenen frekansların 5'ten büyük olması için ya örneklerin büyük hacimli olması gerekir (bu masraflı bir iştir) ya da sınıflar birleştirilmek suretiyle beklenen frekansların 5'den büyük olması sağlanır. Bu durumda ise bilgi kaybı söz konusudur. Oysa K-S testinde beklenen frekanslar için bir alt limit söz konusu değildir⁵¹. Özellikle yaş, cinsiyet gibi faktörler sonucu dağılım gruplar halinde tanımlanmış ise, K-S testini kullanmamız daha uygun olacaktır. Bu test daha güvenilir ve kuvvetli bir analiz yöntemidir ve dağılımın gruplandırılmasından etkilenmemektedir⁵³.

Her iki test ile dağılımın yatıklığı ve basıklığı değerlendirilebilir.

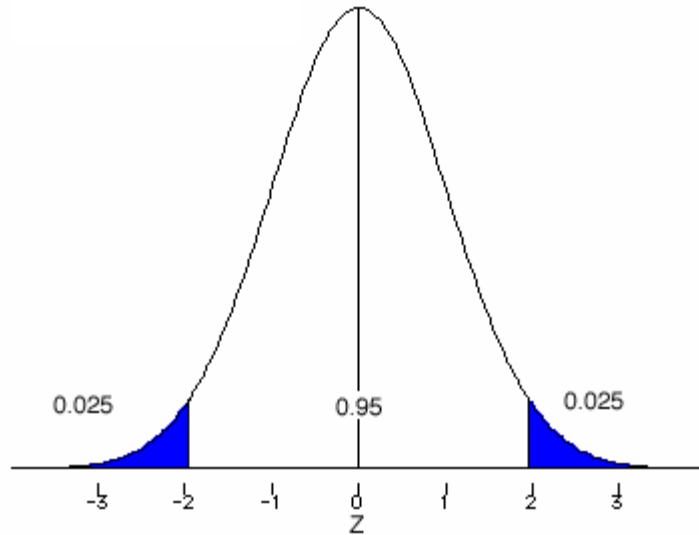
➤ **Shapiro-Wilk testi:** Bu test K-S testi ile sadece veri sayısı ihtiyacı bakımından farklılık gösterir. Düşük veri sayılarında iyi sonuçlar üretir ve hatta bu veri miktarlarında K-S testinden daha güvenli sonuçlar üretebilmektedir¹.

➤ **Katsayı tabanlı testler:** IFCC normalite uygunluk testlerinin kullanılmasını daha uygun görmektedir; eğer transformasyon yapılıyorsa, bu durumda dağılımdaki değişimin, katsayı tabanlı testler ile takip edilmesini önermektedir³. İki şekilde ifade edilir:

1. Yatıklık katsayısı
2. Basıklık katsayısı

Teorik olarak olması gereken normal bir dağılımdır ve bu dağılımın özelliği olarak ortalamanın her iki tarafında homojen ve eşit sayıda dağılmış değerler bulunur. Oysa yatık dağılımlarda grafiğe bakıldığında bir orta nokta tanımlanamaz, çünkü değerler histogramda eşit olarak dağılmamışlardır. Böyle bir durumda ortalama değer tanımlamak anlamsızdır; bu gibi dağılımları tanımlamanın en iyi yolu medyan değer kullanılmasıdır. Yine çok basık dağılımlar ortaya çıkabilir ve böyle dağılımlarda hemen hemen her değer frekansı birbirine çok yaklaşmıştır, en uçtaki değer frekansı, en ortadaki değer frekansına oldukça yakındır.

Bu tip dağılımlarda, aynı zamanda yatıklık da varsa, bunun düzeltilmesi için logaritmik transformasyon yapılması sonucunda basıklıkta artış ortaya çıkabilir. Bu nedenle logaritmik transformasyon sonrası dağılımın basıklığı kesinlikle kontrol edilmelidir. Bunun tam tersi çok dik dağılımlar da görülebilir; yatıklığın ve basıklığın yönü katsayının işaretine bağlıdır; Normal dağılımın yatıklık ve basıklık katsayısı sıfırdır. Şekil 2 normal bir dağılım örneğini göstermektedir.



Şekil 2: Normal dağılım örneği. Mavi boyalı alanlar alt ve üst %2.5'lük bölgeleri belirtmektedir. Mavi alanların arasında kalan bölge dağılımın %95'ine eşdeğerdir.

Normalite uygunluk testleri yapılırken "olasılık plotu" denilen grafik yöntemler kullanılabilir ve dağılımın tipi belirlenebilir. Ancak bu yöntem IFCC tarafından önerilmemektedir³.

Bütün bu işlemlerin sonucunda dağılımın tipi saptanmış olur ve veri sayısının da göz önünde bulundurulması ile birlikte kullanılması en uygun olan istatistiksel analiz yöntemi seçilir.

4.5.7 Referans Sınırların Saptanması

Klinik yorumlamalarda hastanın laboratuvar sonuçları iki sınır arasındaki referans aralığıyla karşılaştırılır. Bu aralık farklı yollarla hesaplanabilir. Üç çeşit referans aralık önerilmektedir. a)Tolerans aralığı, b)Öngörü aralığı, c)Yüzdeler arasındaki aralık. Belirli çok iyi tanımlanmış istatistik problemler için üçünden birinin seçimi önemli olmaktadır¹⁹.

Yüzdeler arasındaki aralık hesaplanması en kolay olanıdır, oldukça yaygın kullanılır ve IFCC tarafından önerilmektedir. Referans dağılımın iki yüzdeliği ile belirlenen aralık olarak tanımlanır. Yüzdeler referans, dağılımı bölen bir düzeydir. Bu düzeyin yeri temsil ettiği yüzde değerdedir veya onun sınırladığı değer altındadır. Referans aralığının değerleri %2,5 ve %97,5 düzeylerin arasında kalan %95'lik merkezi alandır. Bu alanın neye göre seçildiği tam anlamıyla bir temele dayanmamaktadır, fakat geleneksel olarak kabul görmektedir¹⁹.

Yüzdeler arasındaki aralık hesaplama iki ana istatistiksel yöntemle belirlenir. Bunlar:

1. Parametrik yöntemler
2. Non-parametrik yöntemler

Bu iki yöntem de kendi içinde birçok modifiye yöntem içerir. Modifikasyonlar yöntemin gücünün artırır ve daha düşük veri miktarlarında anlamlı sonuçlar üretir. Özellikle biyolojik veriler Gaussian forma uymazlar. Bu nedenle biyolojik verilerde non-parametrik yöntemler tercih edilir. Ancak bu yöntemlerde daha yüksek verilere gerek duyulması bir dezavantajdır¹.

Parametrik yöntemde yüzdeler ve güven aralıkları hesaplanırken dağılımın belirli tipte olduğu varsayılır ve hesaplamalarda ortalama ve standart sapma (SD) gibi popülasyon parametreleri kullanılır. Örneğin, parametrik yöntemde referans verilerinin Gaussian dağılımına uyduğuna inanılır ve

referans sınırları (yüzdeleri) ortalamının $\pm 2SD$ altında ve üzerinde olarak hesaplanır. Referans dağılım non-gaussian bir dağılım ise, verilerin logaritmik transformasyonu yapılır, transformasyondan sonra dağılımın Gaussian olması beklenir.

Parametrik olmayan yöntemde dağılım için hiçbir varsayımda bulunulmaz ve hesaplamalarda dağılım parametreleri kullanılmaz. Yüzdeler her iki uçtan gereken yüzdeden kesilir.

4.5.7.1 Parametrik Yöntemler

Parametrik yöntem non-parametrik yöntemle göre çok daha komplikedir ve veri sayısı yüksek olunca bilgisayar istatistik programları gerekir. Parametrik yöntemde yüzdelerin 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 ortalamının 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 gösterdiğidir. 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. Bu konuda çeşitli yayınlar bulunmaktadır¹⁹.

Gaussian dağılımlarda elde edilen güven aralıkları non-parametrik yöntemlerin güven aralıklarından daha dar çıkmaktadır; bu da daha kesin bir yaklaşımda bulunulmasına olanak sağlar^{1,54}. Bazı yazarlar referans aralığı tayininde bu yöntemin kullanılmasının daha uygun olacağını ileri sürmektedirler^{1,55}.

4.5.7.2 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’luk alana eşdeğer noktalar aranır. Bunun için veriler küçükten büyüğe doğru sıralandıktan sonra aşağıdaki formüller kullanılır:

$$\text{Alt değer} = 0,025 \times (n+1)$$

$$\text{Üst değer} = 0,975 \times (n+1)$$

‘n’ veri sayısını belirtmektedir. Eğer küsürlü rakamlar çıkarsa yuvarlama yapılır. Örneğin, 10,5 çıkan bir alt değer 11’e yuvarlanır. Böylece 11. sıradaki veri dağılımının alt noktası olarak tanımlanır, aynı şekilde üst nokta da belirlenir^{10,46}.

Diğer bir yöntem Wilks tarafından tanımlanan “non-parametrik tolerans aralığı yöntemidir”⁵⁶. Veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır ve sıra numaralarına eşdeğer olan değerler veri sayısı ve güven aralığına göre bu tablolardan çıkartılır⁵⁷. 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 değişen

bölgelerde lokalize olabilmekte ve güven aralığının derecesine göre fazla geniş ya da dar çıkabilmektedir.

4.6 Veri Transformasyonu

Gaussian forma uymayan dağılımlarda parametrik yöntemler kullanılamaz. Ancak veri transformasyonu ile dağılım Gaussian forma yaklaştırılabilir. Bu yaklaştırma belli ölçüde bir hata payı içereceğinden transformasyon sonrası dağılımın tipi yeniden test edilmelidir. Yeni oluşan dağılımda, yatıklık ve basıklık katsayılarına bakılarak değerlendirme yapılmalıdır. Veri transformasyonu “logaritmik transformasyon”, “trigonometrik transformasyon” ve “karekök normalizasyonu” gibi metotlarla yapılabilir.

Logaritmik transformasyon içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Bunların dışında farklı birçok normalizasyon şekli de vardır. Daha önce belirtildiği gibi Gaussian olmayan dağılımlar sağa (negatif yatıklık) ya da sola (pozitif yatıklık) yatık dağılımlar halinde çıkarlar; ayrıca oldukça dik (pozitif basıklık) ya da oldukça basık (negatif basıklık) şeklinde de gözükebilirler. Pozitif yatıklıkta çoğunlukla logaritmik transformasyon ya da karekök normalizasyonu kullanılır. Her ikisi de uygulanması oldukça basit yöntemlerdir ve herhangi bir tablolama yöntemi ile datanın transformasyonu rahatlıkla yapılabilir.

4.7 Referans Aralıklarının Transfer Edilebilirliği

Bir laboratuvarın test listesindeki her test için güvenilir referans aralığının belirtilmesi ana görevlerdendir. Fakat, her laboratuvarın hesaplama kapasitesi bulunmamaktadır. 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 yapılmalıdır¹⁹.

Son olarak, 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 sunulmalıdır⁴⁶.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1 Çalışma Grupları

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır ve kullanılan test verileri A posteriori olarak elde edilmiştir. Ancak belirlenmiş verilere göre hasta seçimi yapılmamıştır. Çalışma grupları, Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 01.01.2005 ile 31.12.2006 tarihleri arasında (2 yıl) kan biyokimya testleri çalışılan ve sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların kayıtlı verileri ile oluşturulmuştur. Yatan hastaların verileri değerlendirmeye alınmamıştır. Değerlendirmeye alınan testler, en çok kullanılan ve / veya popülasyonlar arası varyasyona uğrayan 18 adet kan biyokimya testidir. Tablo 8'de çalışmaya alınan testler ve referans kitlesinin dağılımı görülmektedir.

5.2 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 08⁰⁰ ile 10⁰⁰, öğleden sonra ise 13⁰⁰ ile 16⁰⁰ saatleri arasında alınmıştır. Kan alımları bölüm (4.4.1.1 ve 4.4.1.2)'de belirtilen flebotomi kriterlerine uygun olarak yapılmıştır.

Uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılan kan örnekleri, 20 dakika bekletildikten sonra 5000 devir/dakika'da 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrılmış ve bu serumlar otoanalizöre yüklenmiştir.

5.3 Kullanılan Cihaz ve Kitler

Hasta verileri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılan Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya otoanalizöründen elde edilen sonuçlardan toplanmıştır.

Bu çalışmada seçilen parametreler total kolesterol (TKOL), HDL-kolesterol (HDL-K), trigliserit (TRİG), glukoz (GLU), üre, kreatinin (KRE), ürik asit (ÜRAS), total protein (TPRO), albumin (ALB), total bilirubin (TBİL), direkt bilirubin (DBİL), alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), gamma-glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH),

Tablo 8: Çalışmaya alınan testler ve referans kitlesinin dağılımı

| NO | TEST ADI | BAŞVURU TÜRÜ | | | | | | | | | | | |
|----|------------------|-------------------------|----------------|------------------|----------------------------|----------------|------------------|--|----------------|----------------|--|----------------|----------------|
| | | TÜM AYAKTAN BAŞVURANLAR | | | 5 YAŞ VE ÜZERİ BAŞVURANLAR | | | 5 YAŞ VE ÜZERİ AYAKTAN BİR KEZ BAŞVURANLAR | | | 5 YAŞ VE ÜZERİ AYAKTAN BİR KEZ BAŞVURANLAR (AŞIRI UÇLAR ATILMIŞ) | | |
| | | KADIN | ERKEK | TOPLAM | KADIN | ERKEK | TOPLAM | KADIN | ERKEK | TOPLAM | KADIN | ERKEK | TOPLAM |
| 1 | TOTAL KOLESTEROL | 28.610 | 21.584 | 50.194 | 28.453 | 21.038 | 49.491 | 11.382 | 8.678 | 20.060 | 11.188 | 8.532 | 19.720 |
| 2 | HDL-KOLESTEROL | 27.631 | 20.721 | 48.352 | 27.311 | 20.429 | 47.740 | 11.171 | 8.664 | 19.835 | 10.839 | 8.416 | 19.255 |
| 3 | LDL-KOLESTEROL | 24.280 | 18.086 | 42.366 | 24.184 | 17.663 | 41.847 | 10.394 | 7.756 | 18.150 | 10.227 | 7.635 | 17.862 |
| 4 | TRİGLİSERİT | 28.694 | 21.611 | 50.305 | 28.557 | 21.061 | 49.618 | 11.414 | 8.641 | 20.055 | 10.642 | 8.040 | 18.682 |
| 5 | GLUKOZ | 37.032 | 28.498 | 65.530 | 35.275 | 27.149 | 62.424 | 14.576 | 11.906 | 26.482 | 12.281 | 10.033 | 22.314 |
| 6 | ÜRE | 58.892 | 48.007 | 106.899 | 55.252 | 45.187 | 100.439 | 22.279 | 19.147 | 41.426 | 20.285 | 17.706 | 37.991 |
| 7 | KREATİNİN | 59.244 | 48.528 | 107.772 | 55.508 | 45.679 | 101.187 | 22.493 | 19.245 | 41.738 | 20.976 | 17.849 | 38.825 |
| 8 | ÜRİK ASİT | 12.615 | 9.330 | 21.945 | 12.153 | 8.266 | 20.419 | 6.434 | 4.656 | 11.090 | 6.178 | 4.479 | 10.657 |
| 9 | TOTAL PROTEİN | 36.787 | 28.744 | 65.531 | 35.686 | 26.429 | 62.115 | 15.162 | 12.119 | 27.281 | 14.747 | 11.650 | 26.397 |
| 10 | ALBUMİN | 36.705 | 28.826 | 65.531 | 35.721 | 26.696 | 62.417 | 14.731 | 11.778 | 26.509 | 13.592 | 11.097 | 24.689 |
| 11 | TOTAL BİLİRUBİN | 35.110 | 28.060 | 63.170 | 33.672 | 25.338 | 59.010 | 14.356 | 11.664 | 26.020 | 13.037 | 10.579 | 23.616 |
| 12 | DİREKT BİLİRUBİN | 34.216 | 27.025 | 61.241 | 32.890 | 24.473 | 57.363 | 14.112 | 11.383 | 25.495 | 23.183 | 10.651 | 33.834 |
| 13 | ALT | 62.143 | 50.655 | 112.788 | 57.944 | 47.440 | 105.384 | 22.221 | 19.023 | 41.244 | 18.398 | 16.314 | 34.712 |
| 14 | AST | 61.639 | 50.158 | 111.797 | 57.721 | 47.096 | 104.817 | 22.376 | 18.965 | 41.341 | 16.381 | 15.018 | 31.399 |
| 15 | ALP | 35.583 | 27.575 | 63.158 | 34.144 | 26.423 | 60.567 | 14.063 | 12.025 | 26.088 | 13.099 | 11.157 | 24.256 |
| 16 | GGT | 33.664 | 26.305 | 59.969 | 33.056 | 24.808 | 57.864 | 13.640 | 10.925 | 24.565 | 11.684 | 9.270 | 20.954 |
| 17 | LD | 28.122 | 22.218 | 50.340 | 27.586 | 20.895 | 48.481 | 12.536 | 9.921 | 22.457 | 11.389 | 8.730 | 20.119 |
| 18 | CK | 24.327 | 19.550 | 43.877 | 23.452 | 18.861 | 42.313 | 11.378 | 9.723 | 21.101 | 10.102 | 8.670 | 18.772 |
| | TOPLAM | 665.294 | 525.481 | 1.190.765 | 638.565 | 494.931 | 1.133.496 | 264.718 | 216.219 | 480.937 | 248.228 | 195.826 | 444.054 |

kreatin kinaz (CK) ve LDL-kolesterol (LDL-K)'dür. Cihazda Roche Diagnostics firmasından temin edilen orijinal kitler kullanılmıştır. LDL-K için ise Friedewald formülüne göre hesaplama yapılmıştır.

Kitlerin kalibrasyonu ve iç kalite kontrolü yine aynı firma tarafından sağlanan kalibratör ve kontrol serumları ile yapılmıştır. Dış kalite kontrolü ise Wolfson EQA Laboratory, BIRMINGHAM firması tarafından sağlanan kontrol serumları kullanılarak UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Schemes; Büyük Britanya Dış Kalite Değerlendirme Projesi) programı ile 15 günlük periyotlarla gerçekleştirilmiştir.

5.4 Biyokimyasal Testlerin Metotları ve Çalışma Prensipleri

5.4.1 Total Kolesterol:

Yöntem; Enzimatik, kolorimetrik yöntem (CHOD/PAP). Kolesterol esteraz (CE), kolesterol oksidaz (CHOD) ve 4-aminoantipirin (4-AAP) kullanılır.

Prensip; CE kolesterol esterlerini hidrolize ederek serbest kolesterol ve yağ asitlerine dönüştürür. CHOD daha sonra kolesterolün oksidasyonunu katalize eder ve cholest-4-ene-3-one ve hidrojen peroksit (H_2O_2) meydana getirir. Peroksidaz (POD) varlığında H_2O_2 ve oksidatif çift olan fenol ve 4-AAP reaksiyona girer ve kırmızı renkli kinonimin boyası oluşur.

Kırmızı kinonimin boyasının yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile direkt orantılıdır. 520 nanometre (nm) dalga boyunda ölçüm yapılır⁵⁸.

5.4.2 HDL-Kolesterol:

Yöntem; Örnek ön hazırlığına gerek kalmadan yapılan enzimatik, kolorimetrik yöntem (CHOD/PAP).

Prensip; HDL-kolesterol direkt metodu, lipoproteinlerin yüzeyine sentetik polianyonların adsorbsiyonu esasına dayanmaktadır. Bu yüzden LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve şilomikronlar deterjana dirençli forma dönüştürülürken HDL-kolesterol dönüştürülmez. Polianyonların ve deterjanların kombine etkisiyle HDL-kolesterolün yapısındaki kolesterol çözünebilir hale getirilirken LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve şilomikronlarda bu olaylar gerçekleştirilmez. Çözünmüş kolesterol, CE ve CHOD'un ardışık enzimatik aktiviteleriyle okside edilir. Oluşan H_2O_2 , POD varlığında N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toluidin (DSBmT) ve 4-AAP ile reaksiyona girmekte ve kırmızı renkli kinonimin boyası oluşmaktadır.

Oluşan kinonimin boyasının renk yoğunluğu HDL-kolesterolün konsantrasyonu ile direk orantılıdır. 552 nm absorbanstaki artışın ölçümü ile değerlendirme yapılır⁵⁸.

5.4.3 LDL-Kolesterol:

Yöntem; Friedewald formülüne göre hesaplama yöntemi.

Prensip; Bu yöntemde,

$$LDL\text{-Kolesterol} = Total\ kolesterol - [(HDL\text{-Kolesterol}) + (Trigliserit / 5)]$$

formülü kullanılır. Serum trigliserit düzeyi 400 mg/dL'nin üzerinde olduğu zaman, bu formül geçersizdir¹⁶.

5.4.4 Trigliserit:

Yöntem; Gliserol fosfat oksidaz (GPO) ve 4-aminofenazon ile olan enzimatik kolorimetrik (GPO/PAP) yöntemi kullanılır.

Prensip; Trigliseritler Lipoprotein lipaz (LPL) ile gliserol ve yağ asitlerine hidrolize edilir. Daha sonra gliserol, Gliserol kinaz (GK) tarafından katalizlenen ve Adenozin trifosfatın (ATP) kullanıldığı bir reaksiyon ile Gliserol-3-fosfat'a fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat, GPO tarafından dihidroksiaseton fosfat ve H₂O₂'e okside edilir. H₂O₂, 4-klorofenol ve 4-aminofenazon ile POD varlığında reaksiyona girer ve kırmızı renkli kinonimin boyası oluşur.

5.4.5 Glukoz:

Yöntem; Enzimatik heksokinaz yöntemi kullanılır.

Prensip; Heksokinaz (HK) glukozun fosforilasyonunu katalize eder. Burada ATP kullanılır ve Glukoz-6-fosfat (G6PD) ve Adenozin difosfat (ADP) oluşur. Bu reaksiyonu takiben ikinci enzim Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz (G6PDH) oksidasyonu katalize eder, nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺), indirgenmiş NAD⁺a (NADH) dönüşür.

NADH konsantrasyonu glukoz konsantrasyonunu yansıtır. 340 nm'de absorbans artışı ile değerlendirme yapılır⁵⁸.

5.4.6 Üre:

Yöntem; Üreaz ve Glutamat dehidrogenaz (GLDH) ile olan kinetik test.

Prensip; Üre amonyum ve karbonat oluşturmak üzere üreaz tarafından hidrolize edilir. İkinci reaksiyonda 2-okzoglutarat GLDH ve NADH varlığında L-glutamat oluşturmak için amonyum (NH_4) ile reaksiyona girer. Bu reaksiyonda 2 mol NADH NAD^{+} ye oksitlenir (her bir mol ürenin hidrolizi için).

NADH konsantrasyonundaki azalma direkt olarak üre konsantrasyonu ile orantılıdır. 340 nm'de ölçüm yapılır⁵⁸.

5.4.7 Kreatinin:

Yöntem; Tamponlanmış deproteinsiz kinetik Jaffe reaksiyonu kullanılır.

Prensip; Alkali solüsyonda kreatinin, pikrat ile reaksiyona girer ve sarı-kırmızı bir kompleks oluşur.

Boya oluşumunun oranı örnekteki kreatinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 512 nm'de absorban ölçümü ile okuma yapılır⁵⁸.

5.4.8 Ürik asit:

Yöntem; Ürikaz ve 4-AAP ile enzimatik kolorimetrik yöntem.

Prensip; İlk basamakta ürikaz ile katalizlenen bir reaksiyonla ürik asit okside edilir. Oluşan H_2O_2 , N-etil-N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-m-toluidin (TOOS) ve 4-AAP ile reaksiyona girer ve POD ile kırmızı renkli kinonimin oluşturur.

520 nm'de okuma yapılır⁵⁸.

5.4.9 Total protein:

Yöntem; Biüret reaksiyonu.

Prensip; Divalan bakır iyonu ortamda peptid bağları ile reaksiyona girer ve pembe rengi mor biüre kompleksine çevirir. Sodyum-potasyum tartarat, bakır hidroksit ($CuOH$) presipitasyonuna neden olur. Potasyum iodid ise bakırın oto redüksiyonunu önler.

Renk yoğunluğu direkt olarak protein konsantrasyonu ile ilişkilidir. 552 nm'de okuma yapılır⁵⁸.

5.4.10 Albumin:

Yöntem; Modifiye bromkrezol yeşili boya bağlama yöntemi.

Prensip; pH 4,3'de katyonik olan albumin anyonik bir boya olan bromokrezol yeşilini (BCG) bağlar ve mavi yeşil renkli bir kompleks oluşturur.

Mavi-yeşil rengin yoğunluğu örnekteki albumin konsantrasyonu ile direkt orantılıdır. 629 nm'de absorbanı ölçülür⁵⁸.

5.4.11 Total bilirubin:

Yöntem; Diazo yöntemi kullanılır.

Prensip; Total bilirubin miktarı; unkonjuge bilirubini çözmek için ve albumin taşıyıcısını denatüre etmek için kullanılan surfaktan ile belirlenir. Örnekteki konjuge ve unkonjuge bilirubin diazotize sulfanilik asit ile reaksiyona girer ve kırmızı renkli azobilirubini oluşturur.

Azobilirubin için absorbanı pH bağımlıdır. Bu yüzden okzalik asit / sulfanilik asit tampon sistemi pH'ı ayarlamak için kullanılır. Renk yoğunluğu total bilirubin konsantrasyonu ile orantılıdır ve 552 nm'de absorbandaki yükselme gözlenerek ölçülür⁵⁸.

5.4.12 Direkt bilirubin:

Yöntem; Diazo yöntemi kullanılır.

Prensip; Konjuge bilirubin ve direkt bilirubin; diazotize sulfanilik asit ile asit tampon içinde direkt bir reaksiyona girer ve kırmızı renkli azo-bilirubini oluşturur.

Azo-Bilirubin için absorbanı pH bağımlıdır. Bu yüzden okzalik asit / sulfanilik asit tampon sistemi pH'ı ayarlamak için kullanılır. Serum ve plazmadaki direkt bilirubin için spesifiktir. Renk yoğunluğu direkt bilirubin konsantrasyonu ile orantılıdır ve 552 nm'de absorbandaki yükselme gözlenerek ölçülür⁵⁸.

5.4.13 Alanin transaminaz:

Yöntem; Piridoksal-5'-fosfatsız IFCC yöntemidir.

Prensip; ALT L-alanin ve 2-okzoglutarat arasındaki reaksiyonu katalizler. Oluşan pirüvat NADH tarafından indirgenir. Bu reaksiyonda laktat dehidrogenazın kataliziyle L-laktat ve NAD⁺ oluşur.

NADH oksidasyon oranı ALT aktivitesi ile ilişkilidir. 340 nm'deki absorbandaki düşüş ölçülerek sonuç bulunur⁵⁸.

5.4.14 Aspartat transaminaz:

Yöntem; IFCC yöntemine göre, fakat piridoksal-5'-fosfat yoktur.

Prensip; Örnekteki AST L-aspartat ve 2-okzoglutarat arasındaki amino grup transferini katalizler ve sonuçta okzaloasetat ve L-glutamat oluşur. Okzaloasetat NADH ile malat dehidrogenaz (MDH) ile NAD⁺ oluşturmak üzere reaksiyona girer.

NADH oksidasyon oranı katalitik AST aktivitesi ile direkt ilişkilidir. 340 nm'de absorbans azalışını saptayarak sonuç bulunur⁵⁸.

5.4.15 Alkalen fosfataz:

Yöntem; IFCC yöntemine dayanır.

Prensip; ALP renksiz 4-nitro-fenilfosfat (4-NPP) esterini 4-nitrofenoksit ve fosfata hidrolize eder. Hidroliz sonucunda oluşan 4-nitrofenoksit reaksiyon pH'ında sarı renge sahiptir. 2-Amino-2-metil-1-propanol (AMP) fosfat akseptörü ve tampon olarak görev yapar.

4-nitrofenoksit oranı katalitik ALP aktivitesi ile ilişkilidir. 409 nm'de absorbansı ölçülerek sonuç bulunur⁵⁸.

5.4.16 Gamma-glutamil transferaz:

Yöntem; Szasz Persijin yöntemine göre L-(-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid)'in karboksi substrat olarak kullanıldığı kinetik prosedür uygulanır.

Prensip; Cobas integra L-(-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid)'i donör substrat ve glisilglisin'i akseptör substrat olarak kullanır. Bu iki substratı kullanarak reaksiyon GGT varlığında katalizlenir.

Serbestleşen sarı renkli 5-amino-2-nitrobenzoat oranı örnekteki GGT aktivitesi ile direkt orantılıdır ve 409 nm'deki absorbans artışı ölçülerek hesaplanır⁵⁸.

5.4.17 Laktat dehidrogenaz:

Yöntem; IFCC yöntemine dayanır.

Prensip; LDH L-laktat ve NAD⁺ arasında piruvat ve NADH oluşturmak için meydana gelen reaksiyonu katalizler.

Oluşan NADH katalitik LDH aktivitesi ile direkt orantılıdır ve 340 nm'de absorbans artışı gözlenerek hesaplanır⁵⁸.

5.4.18 Kreatin kinaz:

Yöntem; IFCC yöntemine dayanır.

Prencip; Kreatin kinaz, N-asetilsistein (NAC) tarafından aktive edilir. Primer reaksiyonda aktif halde olan CK, Kreatin fosfatın defosforilasyonunu katalizler. Daha sonraki reaksiyonda D-glukoz-6-fosfat (G6P) oluşur ve bu HK tarafından katalizlenir. Son reaksiyonda G6PD nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP⁺) yardımıyla G6P'nin oksidasyonunu katalizler ve d-6-fosfoglukonat ve Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen (NADPH) oluşur.

NADPH oranı direkt olarak katalitik CK aktivitesini yansıtır. 340 nm'de absorbansın artışı ile değerlendirilir⁵⁸.

5.5 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 01.01.2005 ile 31.12.2006 tarihleri arasında aynı hasta numarasındaki aynı teste ait yinelenmiş sonuçlar elimine edildi. Böylece hastanemize iki 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 yaptırmamasından dolayı, verilerin hastane popülasyonundan oluşmakla birlikte sağlıklı olması kuvvetle muhtemel bireylerden oluştuğu öngörüldü. 0-4 yaş arasındaki bireylerin verilerinin çalışma için yetersiz olduğu görülerek, çalışmaya 5 yaş ve üzeri hastaneye başvuranlar dahil edildi. Çalışma için seçilen testlerin geriatri grubunda (70 yaş ve üzeri) referans aralıklarında anlamlı fark oluşturmaması ve her bir yaş için yeterli veri olmaması nedeniyle bu grup birleştirildi.

Çalışmaya alınan her bir test için sırasıyla aşağıdaki işlemler yapıldı. (Alkalen fosfataz (erkek) için yapılan işlemler örnek olarak verilmiştir. Diğer testlerde de aynı işlemler uygulanmıştır. Ancak burada gösterilmeyecektir.) Alkalen fosfataz için örnek veriler Tablo 9'da görülmektedir.

Veriler üzerinde yukarıda anlatılan elemeler yapıldıktan sonra her bir test için veriler cinsiyet bazında (erkek-kadın) ayrıldı. Daha sonra MARS 2.0 paket programı yardımıyla yaş ile üzerinde durduğumuz değişken (veriler) arasındaki parçalı doğrusal ilişkiler ortaya çıkarıldı (şekil 3).

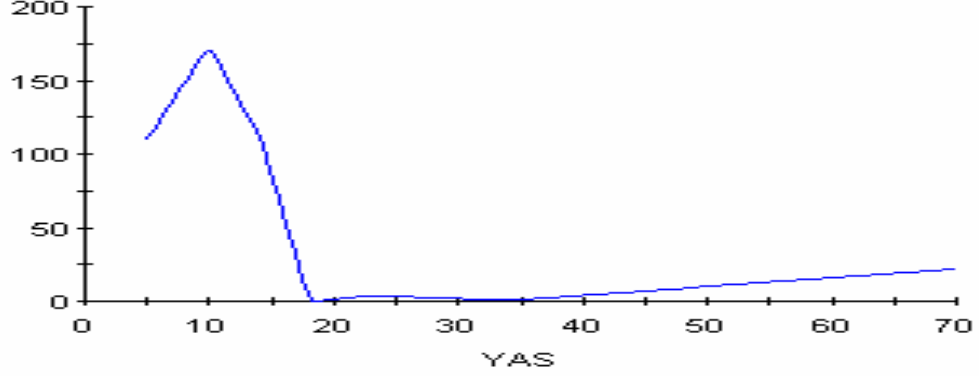
6 . B U L G U L A R

Çalışmaya alınan her bir test için sırasıyla aynı işlemler yapıldığından yalnız alkalen fosfataz erkek hastalar için yapılan işlemler örnek olarak verilmiştir. Tablo 9'da alkalen fosfataz için hazırlanan veriler görülmektedir.

Tablo 9: Alkalem fosfataz için hazırlanan veri tablosu.

| Yaş | Erkek Sayısı | Kadın Sayısı | Toplam | Yaş | Erkek Sayısı | Kadın Sayısı | Toplam |
|-----|--------------|--------------|--------|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| 5 | 194 | 230 | 424 | 39 | 138 | 171 | 309 |
| 6 | 165 | 202 | 367 | 40 | 209 | 208 | 417 |
| 7 | 76 | 95 | 171 | 41 | 156 | 196 | 352 |
| 8 | 82 | 103 | 185 | 42 | 146 | 187 | 333 |
| 9 | 70 | 87 | 157 | 43 | 184 | 210 | 394 |
| 10 | 58 | 90 | 148 | 44 | 181 | 172 | 353 |
| 11 | 70 | 96 | 166 | 45 | 189 | 212 | 401 |
| 12 | 67 | 92 | 159 | 46 | 254 | 234 | 488 |
| 13 | 62 | 74 | 136 | 47 | 218 | 252 | 470 |
| 14 | 76 | 102 | 178 | 48 | 215 | 246 | 461 |
| 15 | 50 | 98 | 148 | 49 | 238 | 258 | 496 |
| 16 | 85 | 110 | 195 | 50 | 307 | 401 | 708 |
| 17 | 107 | 106 | 213 | 51 | 280 | 403 | 683 |
| 18 | 92 | 123 | 215 | 52 | 265 | 346 | 611 |
| 19 | 71 | 90 | 161 | 53 | 274 | 347 | 621 |
| 20 | 32 | 38 | 70 | 54 | 250 | 288 | 538 |
| 21 | 96 | 125 | 221 | 55 | 247 | 320 | 567 |
| 22 | 107 | 154 | 261 | 56 | 276 | 334 | 610 |
| 23 | 123 | 163 | 286 | 57 | 241 | 275 | 516 |
| 24 | 104 | 160 | 264 | 58 | 234 | 247 | 481 |
| 25 | 114 | 157 | 271 | 59 | 212 | 223 | 435 |
| 26 | 107 | 117 | 224 | 60 | 207 | 198 | 405 |
| 27 | 125 | 152 | 277 | 61 | 23 | 34 | 57 |
| 28 | 110 | 137 | 247 | 62 | 160 | 195 | 355 |
| 29 | 124 | 135 | 259 | 63 | 193 | 145 | 338 |
| 30 | 114 | 146 | 260 | 64 | 155 | 158 | 313 |
| 31 | 119 | 165 | 284 | 65 | 159 | 154 | 313 |
| 32 | 110 | 144 | 254 | 66 | 178 | 188 | 366 |
| 33 | 136 | 175 | 311 | 67 | 180 | 196 | 376 |
| 34 | 148 | 186 | 334 | 68 | 146 | 169 | 315 |
| 35 | 138 | 181 | 319 | 69 | 133 | 165 | 298 |
| 36 | 157 | 181 | 338 | 70 | 1288 | 1411 | 2699 |
| 37 | 177 | 185 | 362 | Genel Toplam | 11157 | 13099 | 24256 |
| 38 | 155 | 157 | 312 | | | | |

ALP'ı MARS analizi ile alt gruplara bölüp regresyon analizi uyguladığımızda 5-18 yaş aralığında eğimin oldukça dik ve istatistiksel anlamlılığın olduğunu gördük (şekil 3).



BF (Basis functions; temel fonksiyonlar)1 = max(0, YAS - 23.000);

BF2 = max(0, 23.000 - YAS);

BF3 = max(0, YAS - 10.000);

BF5 = max(0, YAS - 18.000);

BF7 = max(0, YAS - 14.000);

BF13 = max(0, YAS - 34.000);

*Y = 414.518 + 11.638 * BF1 - 12.757 * BF2 - 28.114 * BF3 + 28.919 * BF5 - 12.752 * BF7 + 0.898 * BF13;*

model ALP = BF1 BF2 BF3 BF5 BF7 BF13;

Kırılma Noktaları: 5-10-14-18-23-34-70 yaş aralıklarıdır.

Şekil 3: Serum Alkalen fosfataz (erkek) değerlerinin yaş ile olan parçalı-doğrusal ilişkisinin MARS 2.0 programı kullanılarak gösterilmesi.

Her bir parça alt grup olarak ele alınıp (Tablo 10), bu alt gruplara SPSS 11.5 programında basit doğrusal regresyon analizi uygulandı (SPSS 11.5: Analyze → Regression → Linear). Basit doğrusal regresyon analizi, yaş ile üzerinde durulan değişken arasındaki doğrusal ilişkiden yararlanarak bir denklem oluşturma imkanı sağladı. Ayrıca herbir alt grubun eğimini teker teker istatistiksel anlamlılık ve klinik anlamlılık bazında değerlendirme olanağı sağladı (Tablo 11).

Tablo 10: Alkalen fosfataz (erkek) alt grupları

| YAŞ | ALT GRUP |
|-----------------|----------|
| 5-10 | 1 |
| 11-14 | 2 |
| 15-18 | 3 |
| 19-23 | 4 |
| 24-34 | 5 |
| 35 Yaş ve Üzeri | 6 |

Tablo 11: Alkalen fosfataz (erkek) için SPSS programında basit lineer regresyon uygulanması.

Katsayılar^{a,b}

| Model | | Standardize olmayan katsayılar | | Standardize katsayılar | t | Sig |
|-------|---------|--------------------------------|---------------|------------------------|-------|------|
| | | B | Standart hata | Beta | | |
| 1 | (Sabit) | 132,073 | 13,235 | | 9,979 | ,000 |
| | Yaş | 10,898 | 1,894 | ,217 | 5,755 | ,000 |

a.Bağımlı değişken: ALP

b.yyas = 1,00

Sig:Anlamlılık

Katsayılar^{a,b}

| Model | | Standardize olmayan katsayılar | | Standardize katsayılar | t | Sig |
|-------|---------|--------------------------------|---------------|------------------------|--------|------|
| | | B | Standart hata | Beta | | |
| 1 | (Sabit) | 408,201 | 72,653 | | 5,618 | ,000 |
| | Yaş | -14,951 | 5,776 | -,153 | -2,588 | ,010 |

a.Bağımlı değişken: ALP

b.yyas = 2,00

Katsayılar^{a,b}

| Model | | Standardize olmayan katsayılar | | Standardize katsayılar | t | Sig |
|-------|---------|--------------------------------|---------------|------------------------|--------|------|
| | | B | Standart hata | Beta | | |
| 1 | (Sabit) | 368,307 | 57,868 | | 6,365 | ,000 |
| | Yaş | -15,701 | 3,465 | -,228 | -4,531 | ,000 |

a.Bağımlı değişken: ALP

b.yyas = 3,00

Katsayılar^{a,b}

| Model | | Standardize olmayan katsayılar | | Standardize katsayılar | t | Sig |
|-------|---------|--------------------------------|---------------|------------------------|-------|------|
| | | B | Standart hata | Beta | | |
| 1 | (Sabit) | 68,694 | 28,735 | ,016 | 2,391 | ,017 |
| | Yaş | ,444 | 1,338 | | ,332 | ,740 |

a.Bağımlı değişken: ALP

b.yyas = 4,00

Katsayılar^{a,b}

| Model | | Standardize olmayan katsayılar | | Standardize katsayılar | t | Sig |
|-------|---------|--------------------------------|---------------|------------------------|-------|------|
| | | B | Standart hata | Beta | | |
| 1 | (Sabit) | 77,438 | 11,473 | ,0000 | 6,749 | ,000 |
| | Yaş | -,002 | ,390 | | -,005 | ,996 |

a.Bağımlı değişken: ALP

b.yyas = 5,00

Katsayılar^{a,b}

| Model | | Standardize olmayan katsayılar | | Standardize katsayılar | t | Sig |
|-------|---------|--------------------------------|---------------|------------------------|--------|------|
| | | B | Standart hata | Beta | | |
| 1 | (Sabit) | 54,514 | 3,429 | ,104 | 15,900 | ,000 |
| | Yaş | ,605 | ,061 | | 9,861 | ,000 |

a.Bağımlı değişken: ALP

b.yyas = 6,00

Eğim, istatistiksel olarak anlamsız veya hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamsız; ya da istatistiksel olarak anlamlı klinik olarak anlamsız ise “anlamlı değil” olarak kabul edildi. Ayrıca, eğimi anlamsız alt gruplar ard arda sıralanıyorsa birleştirildi (Tablo 12).

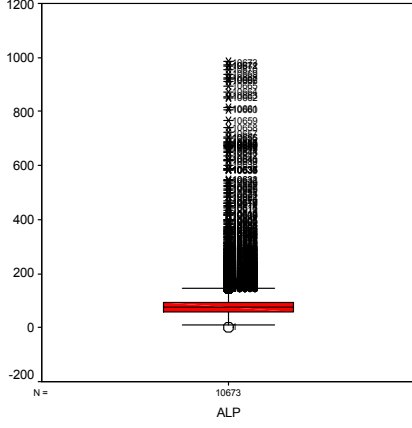
Tablo 12: Alkalen fosfataz (erkek) yenilenmiş alt grupları.

| YAŞ | YENİ ALT GRUP |
|-----------------|---------------|
| 5-10 | 1 |
| 11-14 | 2 |
| 15-18 | 3 |
| 19 Yaş ve Üzeri | 4 |

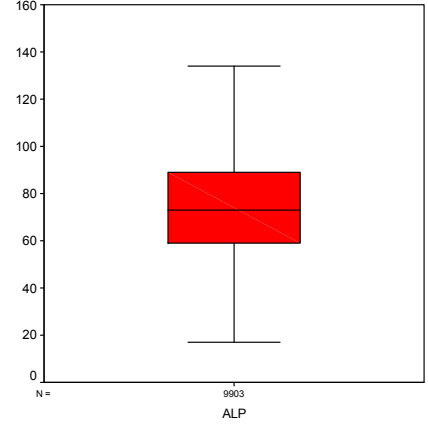
Eğimi anlamsız alt gruplardaki her bir yaş için ayrı ayrı referans aralığı hesaplamak gereksiz olacağından, o alt grubun referans aralığı yaşlar birleştirilerek hesaplandı. Eğimi anlamlı olan alt gruplarda ise her bir yaş için ayrı ayrı referans aralığı hesaplandı.

Hesaplama yapmadan önce her alt grup için aşırı uç değerler tespit edildi. Bunun için SPSS 11.5 programı kullanılarak her bir test verisinin histogramı çizildi, aşırı uç değerler tarandı (SPSS 11.5: Data → Select Cases → Analyze → Descriptive Statistics → Explore → Statistics → Outliers). Hiç aşırı uç değer kalmayınca kadar aynı işlem tekrarlandı (Şekil 4).

Aşırı uçlardan temizlenmiş olan veriler MedCalc 8.2 paket programına aktarıldı. Referans aralığı hesaplanacak yaşlar veya alt grupların normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ile test edildi. Normal dağılıma uyan veriler parametrik, normal dağılıma uymayan veriler ise non parametrik yöntemle %95 güven aralığında referans aralıkları hesaplandı (Tablo 13).



A



B

Şekil 4: Alkalen fosfataz (erkek 19 yaş ve üzeri) için aşırı uç değerlerin atılması (A:aşırı uç değerlerin atılmadan önceki, B:aşırı uç değerlerin atıldıktan sonraki boxplot grafiği).

Tablo 13: Alkalen fosfataz (erkek 19 yaş ve üzeri)'in MedCalc 8.2 paket programı yardımıyla referans aralığının saptanması.

```

Variable      : ALPE
Select       : YAŞ>=19

Sample size           =          9903
Lowest value         =          17,0000
Highest value        =          134,0000
Arithmetic mean      =           75,0189
Median               =           73,0000
Standard deviation   =           21,8445

Coefficient of Skewness =           0,4422 (P<0,0001)
Coefficient of Kurtosis =          -0,2861 (P<0,0001)
-----
Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : reject Normality (P<0,001)
-----
Reference interval
95% - Double-sided
A. Method based on Normal distribution
  Lower limit =          32,2044
    90% CI =          31,5790 to 32,8298
  Upper limit =          117,8333
    90% CI =          117,2079 to 118,4587

B. Non-parametric percentile method
  Lower limit =          39,0000
    90% CI =          38,0000 to 40,0000
  Upper limit =          124,0000
    90% CI =          123,0000 to 124,0000
  
```

Tablo 14: Alkalem fosfat (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | |
|---------------------------------|-----------------|---|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-----------|-----------|----------|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | |
| ALP=132+(10,9xYAŞ) [p=0,000] | 5 | | 194 | 51,0 | - | 307,0 | P | 4 - 7 | 0 - 269 | |
| | 6 | | 165 | 68,0 | - | 313,0 | P | | | |
| | 7 | | 76 | 90,0 | - | 312,0 | P | | | |
| | 8 | | 82 | 93,0 | - | 309,0 | P | 8 - 12 | 0 - 300 | |
| | 9 | | 70 | 103,0 | - | 326,0 | P | | | |
| | 10 | | 58 | 117,0 | - | 345,0 | P | | | |
| ALP=408-(15xYAŞ) [p=0,010] | 11 | | 70 | 60,0 | - | 426,0 | P | 13 - 17 | 0 - 390 | |
| | 12 | | 67 | 18,0 | - | 394,0 | P | | | |
| | 13 | | 62 | 66,0 | - | 368,0 | P | | | |
| | 14 | | 76 | 8,0 | - | 366,0 | P | | | |
| ALP=368-(16xYAŞ) [p=0,000] | 15 | | 50 | 32,0 | - | 160,0 | P | YETİŞKİN | 40 - 129 | |
| | 16 | | 85 | 33,0 | - | 145,0 | P | | | |
| | 17 | | 107 | 33,0 | - | 141,0 | P | | | |
| | 18 | | 92 | 22,0 | - | 136,0 | P | | | |
| ALP=69+(4,4xYAŞ) [p=0,740] | 19 | - | 23 | 9903 | 39,0 | - | 124,0 | NP | YETİŞKİN | 40 - 129 |
| ALP=77-(0,002xYAŞ) [p=0,996] | 24 | - | 34 | | | | | | | |
| ALP=55+(0,6xYAŞ) [p=0,000] | 35 Yaş ve Üzeri | | | | | | | | | |

Tablo 15: Alkalen fosfataz (kadın)'ın referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | |
|---------------------------------|-----------------|---|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-----------|-----------|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| ALP=132+(11,4xYAŞ) [p=0,000] | 5 | | 230 | 50,0 | - | 314,0 | P | 4 - 7 | 0 - 269 |
| | 6 | | 202 | 60,0 | - | 315,0 | P | | |
| | 7 | | 95 | 79,0 | - | 328,0 | P | | |
| | 8 | | 103 | 105,0 | - | 342,0 | P | 8 - 12 | 0 - 300 |
| | 9 | | 87 | 96,0 | - | 307,0 | P | | |
| | 10 | | 90 | 110,0 | - | 369,0 | P | | |
| ALP=526-(25xYAŞ) [p=0,000] | 11 | | 96 | 94,0 | - | 366,0 | P | 13 - 17 | 0 - 187 |
| | 12 | | 92 | 49,0 | - | 386,0 | P | | |
| | 13 | | 74 | 22,0 | - | 392,0 | P | | |
| | 14 | | 102 | 14,0 | - | 362,0 | P | | |
| | 15 | | 98 | 0,0 | - | 266,0 | P | YETİŞKİN | 35 - 104 |
| | 16 | | 110 | 0,0 | - | 240,0 | P | | |
| | 17 | | 106 | 0,0 | - | 217,0 | P | | |
| | 18 | | 123 | 17,0 | - | 155,0 | P | | |
| ALP=118-(1,7xYAŞ) [p=0,165] | 19 | - | 23 | 39,0 | - | 123,0 | NP | YETİŞKİN | 35 - 104 |
| ALP=60+(0,5xYAŞ) [p=0,000] | 24 Yaş ve Üzeri | | 11491 | | | | | | |

Tablo 16: Total kolesterol (erkek)'ün referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|---|-----|--------------|--------------------------|-----|-----------|-------------------------------------|-------------|-----------|-----------|-----|---|-----|
| | | | | | ALT LİMİT | | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | |
| TKOL=157-(0,5xYAŞ) [p=0,370] | 5 | - | 13 | 682 | 94 | - | 198 | P | 0 | - | 10 | 114 | - | 203 |
| TKOL=191-(3,1xYAŞ) [p=0,198] | 14 | - | 16 | | | | | | | | | | | |
| TKOL=104+(2,3xYAŞ) [p=0,000] | 17 | | | 87 | 87 | - | 202 | P | 11 | - | 20 | 119 | - | 197 |
| | 18 | | | 81 | 82 | - | 209 | P | | | | | | |
| | 19 | | | 91 | 80 | - | 206 | P | | | | | | |
| | 20 | | | 88 | 88 | - | 206 | P | | | | | | |
| | 21 | | | 92 | 93 | - | 209 | P | | | | | | |
| | 22 | | | 92 | 85 | - | 221 | P | | | | | | |
| | 23 | | | 73 | 87 | - | 214 | P | | | | | | |
| | 24 | | | 75 | 90 | - | 225 | P | | | | | | |
| | 25 | | | 79 | 95 | - | 236 | P | | | | | | |
| | 26 | | | 83 | 88 | - | 248 | P | | | | | | |
| | 27 | | | 67 | 109 | - | 243 | P | | | | | | |
| | 28 | | | 88 | 105 | - | 235 | P | | | | | | |
| | 29 | | | 75 | 96 | - | 242 | P | | | | | | |
| | 30 | | | 110 | 106 | - | 237 | P | | | | | | |
| | 31 | | | 81 | 110 | - | 244 | P | | | | | | |
| | 32 | | | 93 | 101 | - | 244 | P | | | | | | |
| TKOL=155+(0,9xYAŞ) [p=0,162] | 33 | | | 117 | 112 | - | 243 | P | 21 | - | 30 | 124 | - | 244 |
| | 34 | | | 97 | 104 | - | 239 | P | | | | | | |
| | 35 | | | 96 | 116 | - | 252 | P | | | | | | |
| | 36 | | | 118 | 117 | - | 251 | P | | | | | | |
| | 37 | | | 1216 | 117 | - | 267 | P | | | | | | |
| | 38 | | | 167 | 113 | - | 267 | P | | | | | | |
| | 39 | | | 161 | 109 | - | 265 | P | | | | | | |
| | 40 | | | 163 | 117 | - | 283 | P | | | | | | |
| | 41 | | | 183 | 121 | - | 266 | P | | | | | | |
| | 42 | | | 209 | 112 | - | 281 | P | | | | | | |
| | 43 | | | 215 | 113 | - | 267 | P | | | | | | |
| | 44 | | | 197 | 118 | - | 268 | P | | | | | | |
| | 45 | | | 206 | 113 | - | 266 | P | | | | | | |
| | 46 | | | 178 | 113 | - | 267 | P | | | | | | |
| | 47 | | | 196 | 103 | - | 268 | P | | | | | | |
| | 48 | | | 190 | 111 | - | 275 | P | | | | | | |
| 49 | | | 198 | 101 | - | 268 | P | | | | | | | |
| 50 | | | 168 | 105 | - | 270 | P | | | | | | | |
| 51 | | | 142 | 101 | - | 269 | P | | | | | | | |
| 52 | | | 143 | 110 | - | 263 | P | | | | | | | |
| 53 | | | 164 | 110 | - | 265 | P | | | | | | | |
| 54 | | | 138 | 103 | - | 261 | P | | | | | | | |
| 55 | | | 173 | 104 | - | 276 | P | | | | | | | |
| 56 | | | 156 | 116 | - | 253 | P | | | | | | | |
| 57 | | | 122 | 110 | - | 272 | P | | | | | | | |
| 58 | | | 130 | 108 | - | 249 | P | | | | | | | |
| 59 | | | 108 | 110 | - | 260 | P | | | | | | | |
| 60 | | | 116 | 107 | - | 262 | P | | | | | | | |
| TKOL=218-(0,5xYAŞ) [p=0,000] | 69 VE ÜZERİ | | | 1028 | 100 | - | 249 | P | 61 | - | 70 | 159 | - | 274 |
| TKOL=258-(1,2xYAŞ) [p=0,785] | | | | | | | | | | | | | | |

Tablo 17: Total kolesterol (kadın)'ün referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|---------------------------------|-------------|---|-----|--------------|--------------------------|-----|-----------|-------------------------------------|-------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT |
| TKOL=200-(5,2xYAŞ) [p=0,004] | 5 | - | 10 | 167 | 102 | - | 202 | P | 0 - 10 | 112 - 205 |
| TKOL=161-(0,6xYAŞ) [p=0,436] | 11 | - | 17 | 306 | 95 | - | 202 | P | 11 - 20 | 124 - 200 |
| TKOL=125+(1,5xYAŞ) [p=0,000] | 18 | | | 102 | 96 | - | 202 | P | | |
| | 19 | | | 103 | 97 | - | 214 | P | | |
| | 20 | | | 123 | 97 | - | 212 | P | | |
| | 21 | | | 127 | 94 | - | 216 | P | | |
| | 22 | | | 136 | 98 | - | 215 | P | | |
| | 23 | | | 121 | 98 | - | 222 | P | | |
| | 24 | | | 131 | 103 | - | 221 | P | | |
| | 25 | | | 138 | 102 | - | 223 | P | | |
| | 26 | | | 153 | 100 | - | 231 | P | | |
| | 27 | | | 135 | 98 | - | 239 | P | | |
| | 28 | | | 147 | 110 | - | 229 | P | | |
| | 29 | | | 159 | 108 | - | 234 | P | | |
| | 30 | | | 153 | 103 | - | 239 | P | | |
| | 31 | | | 159 | 104 | - | 242 | P | | |
| | 32 | | | 164 | 108 | - | 233 | P | | |
| | 33 | | | 171 | 112 | - | 235 | P | | |
| | 34 | | | 185 | 110 | - | 247 | P | | |
| | 35 | | | 175 | 110 | - | 245 | P | | |
| | 36 | | | 191 | 108 | - | 250 | P | | |
| | 37 | | | 175 | 114 | - | 243 | P | | |
| 38 | | | 175 | 116 | - | 246 | P | | | |
| 39 | | | 226 | 109 | - | 263 | P | | | |
| 40 | | | 219 | 117 | - | 247 | P | | | |
| 41 | | | 238 | 118 | - | 257 | P | | | |
| 42 | | | 241 | 115 | - | 262 | P | | | |
| 43 | | | 236 | 118 | - | 259 | P | | | |
| 44 | | | 211 | 121 | - | 257 | P | | | |
| 45 | | | 248 | 128 | - | 263 | P | | | |
| 46 | | | 330 | 124 | - | 258 | P | | | |
| 47 | | | 259 | 129 | - | 258 | P | | | |
| 48 | | | 283 | 123 | - | 271 | P | | | |
| 49 | | | 285 | 137 | - | 270 | P | | | |
| 50 | | | 293 | 128 | - | 273 | P | | | |
| 51 | | | 326 | 124 | - | 274 | P | | | |
| 52 | | | 291 | 129 | - | 272 | P | | | |
| 53 | | | 265 | 138 | - | 270 | P | | | |
| TKOL=325-(2,2xYAŞ) [p=0,238] | 54 | - | 57 | 926 | 132 | - | 279 | P | 51 - 60 | 162 - 300 |
| TKOL=260-(0,9xYAŞ) [p=0,000] | 58 | | | 213 | 131 | - | 287 | P | | |
| | 59 | | | 210 | 131 | - | 283 | P | | |
| | 60 | | | 176 | 132 | - | 287 | P | | |
| | 61 | | | 178 | 129 | - | 283 | P | | |
| | 62 | | | 147 | 123 | - | 273 | P | | |
| | 63 | | | 115 | 115 | - | 297 | P | | |
| | 64 | | | 116 | 122 | - | 277 | P | | |
| | 65 | | | 147 | 126 | - | 280 | P | | |
| | 66 | | | 140 | 117 | - | 284 | P | | |
| | 67 | | | 105 | 112 | - | 280 | P | | |
| | 68 | | | 114 | 130 | - | 266 | P | | |
| 69 | | | 92 | 113 | - | 280 | P | | | |
| 70 VE ÜZERİ | | | | 962 | 117 | - | 279 | P | 61 - 70 | 172 - 303 |

Tablo 18: HDL-kolesterol (erkek)'ün referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|----------------------------------|-------------|---|----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-----------|---------------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| HDL-K=56-(0,1xYAŞ) [p=0,000] | 5 | - | 39 | 1935 | 30 | - | 80 | NP | > 55 | İYİ PROGNOZ |
| HDL-K=60-(0,2xYAŞ) [p=0,586] | 40 | - | 43 | 555 | 27 | - | 72 | P | 35 - 55 | STANDART RİSK |
| HDL-K=-21+(1,6xYAŞ) [p=0,214] | 44 | - | 47 | 391 | 32 | - | 80 | NP | | |
| HDL-K=54-(0,03xYAŞ) [p=0,521] | 48 | - | 64 | 4186 | 30 | - | 78 | NP | < 35 | RİSKLİ |
| HDL-K=42+(0,16xYAŞ) [p=0,438] | 65 VE ÜZERİ | | | 1349 | 29 | - | 79 | NP | | |

Totalkolesterol ve trigliseritin referans aralıkları üretici firma değerleri ile benzerlik göstermektedir (tablo 16, 17, 22, 23).

Tablo 19: HDL- kolesterol (kadın)'ün referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|-----------------------------------|-------------|-----|----------|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-----------|-------------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| HDL-K=60-(0,4xYAŞ) [p=0,140] | 5 | - | 16 | 2449 | 30 | - | 79 | NP | > 65 | İYİ PROGNOZ |
| HDL-K=51+(0,1xYAŞ) [p=0,263] | 17 | - | 32 | | | | | | | |
| HDL-K=55-(0,1xYAŞ) [p=0,623] | 33 | - | 39 | | | | | | | |
| HDL-K=44+(0,2xYAŞ) [p=0,000] | 40 | | 194 | 25 | - | 75 | P | | | |
| | 41 | | 189 | 28 | - | 76 | P | | | |
| | 42 | | 212 | 25 | - | 72 | P | | | |
| | 43 | | 181 | 25 | - | 78 | P | | | |
| | 44 | | VERİ YOK | | | | | | | |
| | 45 | | VERİ YOK | | | | | | | |
| | 46 | | 240 | 27 | - | 75 | P | | | |
| | 47 | | 273 | 27 | - | 78 | P | | | |
| | 48 | | 373 | 26 | - | 78 | P | | | |
| | 49 | | 686 | 30 | - | 80 | NP | | | |
| | 50 | | 591 | 29 | - | 79 | NP | | | |
| | 51 | | 356 | 31 | - | 81 | NP | | | |
| | 52 | | 345 | 30 | - | 81 | NP | | | |
| | 53 | | 69 | 27 | - | 77 | P | | | |
| | 54 | | 270 | 26 | - | 77 | P | | | |
| | 55 | | 298 | 30 | - | 77 | P | | | |
| | 56 | | 315 | 26 | - | 76 | P | | | |
| 57 | | 306 | 33 | - | 82 | NP | | | | |
| HDL-K=70-(0,3xYAŞ) [p=0,028] | 58 | | 230 | 30 | - | 74 | P | | | |
| | 59 | | 255 | 24 | - | 76 | P | | | |
| | 60 | | 317 | 26 | - | 75 | P | | | |
| | 61 | | 242 | 25 | - | 74 | P | | | |
| | 62 | | 363 | 27 | - | 75 | P | | | |
| | 63 | | 275 | 23 | - | 73 | P | | | |
| | 64 | | 187 | 28 | - | 75 | P | | | |
| | 65 | | 211 | 25 | - | 72 | P | | | |
| HDL-K=-117+(2,6xYAŞ) [p=0,076] | 66 VE ÜZERİ | | | 1412 | 30 | - | 79 | NP | 45 – 65 | NORMAL RİSK |
| | | | | | | | | | < 45 | RİSKLİ |

Tablo 20: LDL- kolesterol (erkek)'ün referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|-----------------------------------|-------------|---|----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| LDL-K=109+(0,02xYAŞ) [p=0,786] | 5 | - | 43 | 7635 | 45 | - | 178 | NP | TÜM YAŞLAR | 0 - 155 |
| LDL-K=117_(0,17xYAŞ) [p=0,055] | 44 | - | 67 | | | | | | | |
| LDL-K=17+(1,31xYAŞ) [p=0,434] | 68 VE ÜZERİ | | | | | | | | | |

Tablo 21: LDL- kolesterol (kadın)'ün referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|------------------------------|-------------|--|--|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| PROGRAM DENKLEM OLUŞTURAMADI | TÜM YAŞLAR | | | 10227 | 45 | - | 178 | NP | TÜM YAŞLAR | 0 - 155 |

Tablo 22: Trigliserit (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|-----|--------------|--------------------------|-----------|---------|-------------------------------------|-----------|-----------|-----|----|---|-----|-----|----|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | | | | |
| TRİG=78+(1xYAŞ) [p=0,009] | 5 | | 41 | 17 | - | 133 | 0 - 10 | 30 | - | 100 | | | | | |
| | 6 | | 32 | 14 | - | 135 | | | | | | | | | |
| | 7 | | 44 | 13 | - | 146 | | | | | | | | | |
| | 8 | | 54 | 5 | - | 141 | | | | | | | | | |
| | 9 | | 55 | 14 | - | 143 | | | | | | | | | |
| | 10 | | 58 | 5 | - | 165 | 11 - 20 | 32 | - | 148 | | | | | |
| | 11 | | 57 | 11 | - | 154 | | | | | | | | | |
| | 12 | | 58 | 14 | - | 145 | | | | | | | | | |
| | 13 | | 46 | 15 | - | 152 | | | | | | | | | |
| | 14 | | 53 | 14 | - | 163 | | | | | | | | | |
| | 15 | | 55 | 20 | - | 147 | | | | | | | | | |
| | 16 | | 79 | 17 | - | 144 | | | | | | | | | |
| | 17 | | 79 | 15 | - | 136 | | | | | | | | | |
| | 18 | | 78 | 19 | - | 144 | | | | | | | | | |
| | 19 | | 83 | 23 | - | 152 | 21 - 30 | 44 | - | 249 | | | | | |
| | 20 | | 89 | 11 | - | 182 | | | | | | | | | |
| | 21 | | 90 | 12 | - | 186 | | | | | | | | | |
| | 22 | | 89 | 36 | - | 229 | | | | | | | | | |
| | 23 | | 69 | 39 | - | 213 | | | | | | | | | |
| 24 | | 72 | 20 | - | 188 | | | | | | | | | | |
| 25 | | 75 | 12 | - | 197 | | | | | | | | | | |
| 26 | | 77 | 5 | - | 237 | | | | | | | | | | |
| 27 | | 67 | 0 | - | 248 | | | | | | | | | | |
| 28 | | 88 | 14 | - | 248 | | | | | | | | | | |
| 29 | | 70 | 13 | - | 216 | | | | | | | | | | |
| 30 | | 101 | 13 | - | 250 | | | | | | | | | | |
| 31 | | 76 | 21 | - | 236 | 31 - 40 | | | | | 50 | - | 321 | | |
| 32 | | 90 | 14 | - | 244 | | | | | | | | | | |
| 33 | | 110 | 17 | - | 246 | | | | | | | | | | |
| 34 | | 92 | 16 | - | 245 | | | | | | | | | | |
| 35 | | 87 | 20 | - | 262 | | | | | | | | | | |
| 36 | | 109 | 25 | - | 261 | | | | | | | | | | |
| 37 | | 113 | 29 | - | 257 | | | | | | | | | | |
| 38 | | 102 | 25 | - | 268 | | | | | | | | | | |
| 39 | | 89 | 32 | - | 250 | | TRİG=223-(1,2xYAŞ) [p=0,432] | 40 | - | 46 | | | | 996 | 49 |
| 40 | | | | | | | | | | | | | | | |
| TRİG=286-(2,2xYAŞ) [p=0,000] | 47 | | 150 | 24 | - | 254 | 41 - 50 | 55 | - | 327 | | | | | |
| | 48 | | 144 | 40 | - | 267 | | | | | | | | | |
| | 49 | | 163 | 52 | - | 279 | | | | | | | | | |
| | 50 | | 183 | 66 | - | 276 | | | | | | | | | |
| | 51 | | 192 | 34 | - | 268 | 51 - 60 | 58 | - | 286 | | | | | |
| | 52 | | 177 | 33 | - | 271 | | | | | | | | | |
| | 53 | | 192 | 54 | - | 280 | | | | | | | | | |
| | 54 | | 172 | 51 | - | 280 | | | | | | | | | |
| | 55 | | 180 | 51 | - | 277 | | | | | | | | | |
| | 56 | | 182 | 26 | - | 258 | | | | | | | | | |
| | 57 | | 185 | 29 | - | 254 | | | | | | | | | |
| | 58 | | 161 | 60 | - | 274 | | | | | | | | | |
| | 59 | | 137 | 28 | - | 250 | | | | | | | | | |
| | 60 | | 134 | 58 | - | 269 | 61 VE ÜZERİ | 55 | - | 260 | | | | | |
| | 61 | | 153 | 32 | - | 246 | | | | | | | | | |
| | 62 | | 126 | 20 | - | 254 | | | | | | | | | |
| | 63 | | 160 | 25 | - | 240 | | | | | | | | | |
| | 64 | | 154 | 58 | - | 267 | | | | | | | | | |
| | 65 | | 119 | 26 | - | 262 | | | | | | | | | |
| | 66 | | 126 | 24 | - | 236 | | | | | | | | | |
| 67 | | 103 | 21 | - | 238 | | | | | | | | | | |
| 68 | | 113 | 58 | - | 277 | | | | | | | | | | |
| 69 | | 98 | 14 | - | 247 | | | | | | | | | | |
| 70 VE ÜZERİ | | 913 | 48 | - | 256 | NP | | | | | | | | | |

Tablo 23: Trigliserit (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|-----|--------------|--------------------------|-----------|---------|-------------------------------------|-----------|-----------|---------|----|---|-----|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | | |
| TRİG=105-(1,25xYAŞ) [p=0,000] | 5 | | 26 | 26 | - | 128 | 0 - 10 | 35 | - | 110 | | | |
| | 6 | | 26 | 14 | - | 140 | | | | | | | |
| | 7 | | 22 | 13 | - | 131 | | | | | | | |
| | 8 | | 26 | 16 | - | 141 | | | | | | | |
| | 9 | | 20 | 29 | - | 126 | | | | | | | |
| | 10 | | 35 | 21 | - | 133 | | | | | | | |
| | 11 | | 23 | 28 | - | 151 | 11 - 20 | 37 | - | 124 | | | |
| | 12 | | 38 | 33 | - | 132 | | | | | | | |
| | 13 | | 32 | 22 | - | 145 | | | | | | | |
| | 14 | | 27 | 23 | - | 138 | | | | | | | |
| | 15 | | 38 | 24 | - | 133 | | | | | | | |
| | 16 | | 53 | 26 | - | 122 | | | | | | | |
| | 17 | | 77 | 21 | - | 122 | | | | | | | |
| 18 | | 99 | 18 | - | 125 | 21 - 30 | 36 | - | 144 | | | | |
| 19 | | 92 | 22 | - | 125 | | | | | | | | |
| 20 | | 116 | 20 | - | 134 | | | | | | | | |
| 21 | | 124 | 35 | - | 179 | | | | | | | | |
| 22 | | 135 | 10 | - | 143 | | | | | | | | |
| 23 | | 118 | 11 | - | 141 | | | | | | | | |
| 24 | | 131 | 33 | - | 169 | | | | | | | | |
| 25 | | 134 | 36 | - | 182 | | | | | | | | |
| 26 | | 151 | 35 | - | 174 | | | | | | | | |
| 27 | | 130 | 10 | - | 172 | | | | | | | | |
| 28 | | 145 | 14 | - | 173 | | | | | | | | |
| 29 | | 159 | 39 | - | 206 | | | | | | | | |
| 30 | | 152 | 36 | - | 208 | | | | | | | | |
| 31 | | 156 | 39 | - | 199 | 31 - 40 | 39 | - | 176 | | | | |
| 32 | | 156 | 35 | - | 196 | | | | | | | | |
| 33 | | 166 | 39 | - | 215 | | | | | | | | |
| 34 | | 173 | 42 | - | 197 | | | | | | | | |
| 35 | | 172 | 35 | - | 210 | | | | | | | | |
| 36 | | 182 | 47 | - | 214 | | | | | | | | |
| 37 | | 162 | 36 | - | 201 | | | | | | | | |
| 38 | | 161 | 47 | - | 219 | | | | | | | | |
| 39 | | 216 | 19 | - | 198 | | | | | | | | |
| 40 | | 208 | 36 | - | 222 | | | | | | | | |
| 41 | | 221 | 41 | - | 214 | | | | | | | | |
| 42 | | 233 | 42 | - | 221 | | | | | | | | |
| 43 | | 217 | 23 | - | 205 | | | | | 41 - 50 | 45 | - | 214 |
| 44 | | 199 | 30 | - | 208 | | | | | | | | |
| 45 | | 227 | 26 | - | 201 | | | | | | | | |
| 46 | | 304 | 25 | - | 202 | | | | | | | | |
| 47 | | 239 | 25 | - | 208 | | | | | | | | |
| 48 | | 266 | 29 | - | 215 | | | | | | | | |
| 49 | | 264 | 50 | - | 210 | | | | | | | | |
| 50 | | 270 | 49 | - | 224 | | | | | | | | |
| 51 | | 298 | 30 | - | 216 | | | | | | | | |
| 52 | | 271 | 49 | - | 216 | | | | | | | | |
| 53 | | 235 | 41 | - | 203 | 51 - 60 | 52 | - | 262 | | | | |
| TRİG=368-(4,1xYAŞ) [p=0,242] | 54 | - | 56 | 690 | 51 | | | | | | | | |
| TRİG=15+(2,28xYAŞ) [p=0,018] | 57 | | 224 | 24 | - | 242 | 61 VE ÜZERİ | 60 | - | | | | |
| | 58 | | 213 | 25 | - | 244 | | | | | | | |
| | 59 | | 197 | 56 | - | 273 | | | | | | | |
| | 60 | | 169 | 57 | - | 263 | | | | | | | |
| | 61 | | 164 | 33 | - | 250 | | | | | | | |
| | 62 | | 139 | 30 | - | 254 | | | | | | | |
| | 63 | | 112 | 50 | - | 267 | | | | | | | |
| 64 | | 110 | 39 | - | 239 | | | | | | | | |
| TRİG=155-(0,09xYAŞ) [p=0,931] | 65 VE ÜZERİ | | 1499 | 55 | - | 266 | | | | | | | |

Tablo 24: Glukoz (erkek)'un referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/dL) | | |
|-----------------------------------|-------------|---|----|--------------|-------------------------|-----------|--------|------------------------------------|-------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $GLU=93-(0,1xYAŞ)$ [p=0,000] | 5 | - | 32 | 2504 | 68 | - | 106 | NP | 3 - 13 | 60 - 100 |
| $GLU=70+(0,6xYAŞ)$ [p=0,000] | 33 | - | 62 | 5480 | 73 | - | 119 | NP | 14 - 46 | 68 - 112 |
| $GLU=112-(0,08xYAŞ)$ [p=0,722] | 63 VE ÜZERİ | | | 2049 | 72 | - | 137 | NP | 46 VE ÜZERİ | 76 - 110 |

Tablo 25: Glukoz (kadın)'un referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/dL) | | |
|-----------------------------------|-------------|---|----|--------------|-------------------------|-----------|--------|------------------------------------|-------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $GLU=92-(0,1xYAŞ)$ [p=0,000] | 5 | - | 32 | 3107 | 67 | - | 106 | NP | 3 - 13 | 60 - 100 |
| $GLU=72+(0,6xYAŞ)$ [p=0,000] | 33 | - | 62 | 6845 | 72 | - | 118 | NP | 14 - 46 | 68 - 112 |
| $GLU=103+(0,06xYAŞ)$ [p=0,776] | 63 VE ÜZERİ | | | 2329 | 74 | - | 136 | NP | 46 VE ÜZERİ | 76 - 110 |

Glukoz için çocuk ve yetişkin yaşlarda üretici firmanın değerleri ile bir farklılık saptamadık (tablo 24, 25). Ancak geriatri grubunda üst referans sınır her iki cinsiyette de 140 mg/dL'ye çok yakın değerlerdir. Bilindiği gibi 2003 American Diabetes Association (ADA) rehberine göre açlık (10-16 saat açlıktan sonra) kan glukoz konsantrasyonu: 70 - 100 mg/dL, 126 mg/dL'den büyük ise diyabet olarak değerlendirilir. Bu bulgulara göre ileri yaşlar için glukozun referans aralığının üst limitinin yeniden değerlendirilmesi kanaatindeyiz.

Üre referans aralıklarında cinsiyetler arası bir fark gözlenmemiştir (tablo 26, 27)

Tablo 26: Üre (erkek)'nin referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-------------|-----------------|----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-----------|-------------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $\text{ÜRE}=25,7-(0,093 \times \text{YAŞ})$ [p=0,094] | 5 | - | 18 | 1778 | 12,0 | - | 37,0 | NP | 0 - 18 | 10,7 - 38,5 |
| $\text{ÜRE}=20+(0,16 \times \text{YAŞ})$ [p=0,000] | 19 | - | 45 | 6072 | 11,0 | - | 40,0 | NP | 19 - 61 | 13,0 - 45,0 |
| $\text{ÜRE}=5,5+(0,48 \times \text{YAŞ})$ [p=0,000] | 46 | - | 60 | 5613 | 15,0 | - | 44,0 | NP | | |
| $\text{ÜRE}=-30+(1,04 \times \text{YAŞ})$ [p=0,000] | | 61 | | 318 | 18,0 | - | 56,0 | NP | 62 - 91 | 17,0 - 50,0 |
| | | 62 | | 336 | 17,0 | - | 57,0 | NP | | |
| | | 63 | | 299 | 18,0 | - | 57,0 | NP | | |
| | | 64 | | 296 | 15,0 | - | 53,0 | P | | |
| | | 65 | | 245 | 14,0 | - | 52,0 | P | | |
| | | 66 | | 268 | 18,0 | - | 54,0 | NP | | |
| | | 67 | | 270 | 17,0 | - | 57,0 | NP | | |
| | | 68 | | 236 | 17,0 | - | 60,0 | NP | | |
| | | 69 | | 217 | 14,0 | - | 53,0 | P | | |
| | | 70 Yaş ve Üzeri | | 1758 | 20,0 | - | 59,0 | NP | | |

Ancak 60 yaş ve sonrasında yaşla orantılı olarak değerler yükselmiştir. Bu yaşlarda üretici firmanın verdiği daha yüksek değerler çıkmıştır. Bunun nedeni ise 60 yaş ve üzerinde her yaş için ayrı ayrı referans aralığı belirlediğimizden yaşa bağlı artış gösteren üre değerleri olabilir. İleri yaşlarda glomerul filtrasyon hızının yavaşlamasından dolayı zaten bu beklenen bir durumdur.

Tablo 27: Üre (kadın)'nin referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-------------|-----------------|----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-----------|-------------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $\text{ÜRE}=25-(0,059 \times \text{YAŞ})$ [p=0,094] | 5 | - | 18 | 1989 | 12,0 | - | 37,0 | NP | 0 - 18 | 10,7 - 38,5 |
| $\text{ÜRE}=20+(0,17 \times \text{YAŞ})$ [p=0,000] | 19 | - | 45 | 7146 | 11,0 | - | 39,0 | NP | 19 - 61 | 13,0 - 45,0 |
| $\text{ÜRE}=5,7+(0,48 \times \text{YAŞ})$ [p=0,000] | 46 | - | 60 | 6211 | 15,0 | - | 46,0 | NP | | |
| $\text{ÜRE}=-29+(1,03 \times \text{YAŞ})$ [p=0,000] | | 61 | | 335 | 17,0 | - | 53,0 | NP | 62 - 91 | 17,0 - 50,0 |
| | | 62 | | 342 | 19,0 | - | 56,0 | NP | | |
| | | 63 | | 375 | 17,0 | - | 56,0 | NP | | |
| | | 64 | | 334 | 19,0 | - | 57,0 | NP | | |
| | | 65 | | 331 | 19,0 | - | 54,0 | NP | | |
| | | 66 | | 318 | 15,0 | - | 51,0 | P | | |
| | | 67 | | 280 | 16,0 | - | 53,0 | P | | |
| | | 68 | | 253 | 20,0 | - | 58,0 | NP | | |
| | | 69 | | 230 | 17,0 | - | 54,0 | P | | |
| | | 70 Yaş ve Üzeri | | 2141 | 18,0 | - | 60,0 | NP | | |

Kreatinin, çocuk ve adolesan dönemdeki değerler erişkinine göre daha düşük çıkmıştır (tablo 28, 29). Tüm değerler üretici firmanın değerleri ile uyumlu çıkmıştır. Bilindiği gibi kreatinin düzeyi vücut kas kütlesi ile doğru orantılıdır. Bu durum yaşlılıkta artan kreatinin düzeyleri ile paradoks oluşturabilir. Çünkü ileri yaşla birlikte kas kütlesi azalma gösterir. Ancak ileri yaşlarda oluşan glomerül filtrasyon hızındaki yavaşlama kreatinin seviyesini yükseltiyor olabilir.

Ürik asit, her iki cinsiyette de yaşla orantılı belirgin artış gözlemlenmiştir (tablo 30, 31). Üretici firmanın değerleriyle karşılaştığımızda ise erkek cinsiyet referans aralığında ciddi bir fark gözlenmezken kadın cinsiyetinde ileri yaşlarda bizim bulduğumuz değerler daha yüksek çıktı.

Tablo 28: Kreatinin (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|---|-----------------|---|-----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-----------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $KRE=0,29-(0,015 \times YAŞ)$ [p=0,152] | 5 | - | 9 | 660 | 0,2 | - | 0,5 | NP | 6 - 12 | 0,3 - 0,7 |
| $KRE=-0,1+(0,036 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 10 | - | 17 | 843 | 0,3 | - | 0,8 | NP | 13 - 18 | 0,5 - 1,0 |
| $KRE=0,61-(0,005 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 18 | - | 65 | 13668 | 0,4 | - | 1,0 | NP | 19 YAŞ VE ÜZERİ | 0,9 - 1,5 |
| $KRE=-1,35-(0,035 \times YAŞ)$ [p=0,014] | 66 | | 297 | 0,5 | - | 1,4 | NP | | | |
| | 67 | | 229 | 0,5 | - | 1,3 | NP | | | |
| | 68 | | 225 | 0,5 | - | 1,3 | NP | | | |
| | 69 | | 173 | 0,4 | - | 1,3 | NP | | | |
| | 70 Yaş ve Üzeri | | | 1754 | 0,4 | - | 1,4 | NP | | |

Tablo 29: Kreatinin (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|---|-------------|-----------------|-----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-----------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $KRE=0,57-(0,024 \times YAŞ)$ [p=0,057] | 5 | - | 8 | 1255 | 0,2 | - | 0,6 | NP | 6 - 12 | 0,3 - 0,7 |
| $KRE=-0,41+(0,092 \times YAŞ)$ [p=0,005] | 9 | - | 13 | | | | | | | |
| $KRE=1,27-(0,034 \times YAŞ)$ [p=0,436] | 14 | - | 17 | 548 | 0,3 | - | 0,8 | NP | 13 - 18 | 0,5 - 1,0 |
| $KRE=0,35-(0,016 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 18 | - | 31 | 7406 | 0,4 | - | 1,0 | NP | 19 YAŞ VE ÜZERİ | 0,7 - 1,3 |
| $KRE=0,77-(0,0001 \times YAŞ)$ [p=0,987] | 32 | - | 33 | | | | | | | |
| $KRE=4,4-(0,112 \times YAŞ)$ [p=0,213] | 34 | - | 45 | | | | | | | |
| $KRE=0,5+(0,006 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 46 | - | 65 | | | | | | | |
| $KRE=0,5+(0,006 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 66 | | 275 | 0,4 | - | 1,2 | NP | | | |
| | 67 | | 274 | 0,4 | - | 1,4 | NP | | | |
| | 68 | | 267 | 0,5 | - | 1,4 | NP | | | |
| | 69 | | 232 | 0,4 | - | 1,4 | NP | | | |
| | | 70 Yaş ve Üzeri | | | 2301 | 0,5 | - | 1,4 | NP | |

Tablo 30: Ürik asit (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-------------|---|----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $\dot{U}RAS=4,01-(0,06 \times YAŞ)$ [p=0,324] | 5 | - | 8 | 315 | 2,0 | - | 5,6 | NP | 1 - 18 | 0,0 - 6,1 |
| $\dot{U}RAS=2,16+(0,17 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 9 | | | 89 | 1,6 | - | 5,7 | P | | |
| | 10 | | | 64 | 1,6 | - | 6,3 | P | | |
| | 11 | | | 49 | 2,0 | - | 5,4 | P | | |
| | 12 | | | 56 | 1,7 | - | 6,0 | P | | |
| | 13 | | | 47 | 1,3 | - | 7,0 | P | | |
| | 14 | | | 44 | 2,3 | - | 6,6 | P | | |
| | 15 | | | 52 | 2,3 | - | 7,0 | P | | |
| | 16 | | | 47 | 2,9 | - | 7,2 | P | | |
| | 17 | | | 35 | 2,7 | - | 7,5 | P | | |
| | 18 | | | 53 | 2,3 | - | 7,0 | P | | |
| $\dot{U}RAS=5,00+(0,01 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 19 | | | 45 | 2,8 | - | 7,2 | P | 19 - 65 | 0,0 - 7,0 |
| | 20 | | | 41 | 2,9 | - | 7,4 | P | | |
| $\dot{U}RAS=5,00+(0,01 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 21 | - | 65 | 2782 | 3,0 | - | 8,3 | NP | 66 VE ÜZERİ | 0,0 - 8,4 |
| | 66 VE ÜZERİ | | | 760 | 2,6 | - | 8,8 | P | | |

Tablo 31: Ürik asit (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|---|-------------|---|-----|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|-------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $\dot{U}RAS=3,70+(0,009 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 5 | - | 18 | 618 | 2,0 | - | 5,4 | P | 19 VE ÜZERİ | 0,0 - 5,7 |
| | 19 | - | 41 | 1683 | 2,2 | - | 5,6 | NP | | |
| $\dot{U}RAS=2,21+(0,045 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 42 | - | 59 | 2450 | 2,4 | - | 6,5 | NP | | |
| $\dot{U}RAS=6,29-(0,024 \times YAŞ)$ [p=0,419] | 60 | - | 66 | 605 | 2,5 | - | 7,4 | NP | | |
| $\dot{U}RAS=-5,15+(0,15 \times YAŞ)$ [p=0,042] | 67 | | | 75 | 1,8 | - | 7,8 | P | | |
| | 68 | | | 50 | 2,0 | - | 8,3 | P | | |
| | 69 | | | 58 | 1,8 | - | 8,3 | P | | |
| 70 VE ÜZERİ | | | 639 | 2,4 | - | 8,6 | NP | | | |

Tablo 32: Total protein (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (g/dL) | | | ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ (g/dL) | | |
|-----------------------------------|-------------|---|----|--------------|------------------------|-----------|--------|-----------------------------------|-------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| TPRO=6,5+(0,112xYAŞ) [p=0,000] | 5 | | | 219 | 6,3 | - | 8,1 | NP | 1 - 18 | 5,6 - 8,0 |
| | 6 | | | 192 | 6,4 | - | 8,1 | P | | |
| | 7 | | | 192 | 6,5 | - | 8,1 | P | | |
| TPRO=7,1+(0,032xYAŞ) [p=0,000] | 8 | - | 17 | 1585 | 6,6 | - | 8,4 | NP | | |
| TPRO=7,8-(0,008xYAŞ) [p=0,000] | 18 | - | 34 | 2349 | 6,6 | - | 8,5 | NP | 19 VE ÜZERİ | 6,0 - 8,0 |
| TPRO=7,6-(0,002xYAŞ) [p=0,279] | 35 | - | 54 | 3466 | 6,6 | - | 8,4 | NP | | |
| TPRO=8,2-(0,014xYAŞ) [p=0,000] | 55 VE ÜZERİ | | | 3647 | 6,3 | - | 8,4 | NP | | |

Tablo 33: Total protein (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (g/dL) | | | ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ (g/dL) | | |
|-----------------------------------|-------------|---|----|--------------|------------------------|-----------|--------|-----------------------------------|-------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| TPRO=7,2+(0,03xYAŞ) [p=0,000] | 5 | - | 15 | 1110 | 6,6 | - | 8,4 | NP | 1 - 18 | 5,6 - 8,0 |
| TPRO=8,1-(0,03xYAŞ) [p=0,000] | 16 | - | 27 | 2414 | 6,3 | - | 8,5 | NP | 19 VE ÜZERİ | 6,0 - 8,0 |
| TPRO=7,1-(0,007xYAŞ) [p=0,000] | 28 | - | 54 | 7259 | 6,4 | - | 8,4 | NP | | |
| TPRO=8,6-(0,018xYAŞ) [p=0,000] | 55 VE ÜZERİ | | | 3964 | 6,4 | - | 8,4 | NP | | |

Total protein, her iki cinsiyette de tüm yaş gruplarında üretici firma değerlerinden daha yüksek bulunmuştur (tablo 32, 33).

Tablo 34: Albumin (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (g/dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (g/dL) | | | |
|---------------------------------|-------------|-----|--------------|------------------------|-----------|--------|-----------------------------------|----------------|-------------|-----------|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | |
| ALB=4,3+(0,02xYAŞ) [p=0,000] | 5 | | 184 | 4,1 | - | 5,0 | NP | 5 GÜN - 15 YAŞ | 3,0 - 5,4 | |
| | 6 | | 177 | 4,0 | - | 5,1 | NP | | | |
| | 7 | | 177 | 4,0 | - | 5,1 | P | | | |
| | 8 | | 173 | 4,1 | - | 5,1 | NP | | | |
| | 9 | | 165 | 4,1 | - | 5,1 | NP | | | |
| | 10 | | 158 | 4,1 | - | 5,1 | P | | | |
| | 11 | | 153 | 4,1 | - | 5,1 | NP | | | |
| | 12 | | 163 | 4,1 | - | 5,2 | P | | | |
| | 13 | | 123 | 4,1 | - | 5,2 | P | | | |
| | 14 | | 122 | 4,1 | - | 5,2 | P | | | |
| | 15 | | 118 | 4,1 | - | 5,3 | P | | | |
| | 16 | | 122 | 4,1 | - | 5,3 | P | | | |
| | 17 | | 138 | 4,2 | - | 5,4 | P | | | |
| | 18 | | 134 | 4,2 | - | 5,4 | P | | | |
| 19 | | 144 | 4,1 | - | 5,3 | NP | | | | |
| 20 | | 137 | 4,2 | - | 5,4 | P | | | | |
| 21 | | 148 | 4,2 | - | 5,4 | P | | | | |
| ALB=5,0-(0,01xYAŞ) [p=0,000] | 22 | - | 66 | 7066 | 3,8 | - | 5,2 | NP | 20 VE ÜZERİ | 3,4 - 4,8 |
| ALB=8,0-(0,06xYAŞ) [p=0,000] | 67 | | 116 | 3,3 | - | 5,2 | P | | | |
| | 68 | | 115 | 3,3 | - | 5,0 | P | | | |
| | 69 | | 102 | 3,0 | - | 4,8 | NP | | | |
| | 70 VE ÜZERİ | | 1162 | 3,0 | - | 4,8 | NP | | | |

Albumin, çocuk ve adolosan grubunda üretici firmanın değerleri ile yakın değerler bulunurken orta ve ileri yaşlarda değerlerimiz daha yüksek çıkmıştır (tablo 34, 35).

Tablo 35: Albumin (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (g/dL) | | | ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ (g/dL) | | |
|---------------------------------|----------------------------------|----|--------------|------------------------|-----------|--------|-----------------------------------|-----------|-----------|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| ALB=4,7-(0,01xYAŞ) [p=0,000] | 5 | | 119 | 3,9 | - 5,1 | P | 5 GÜN - 15 YAŞ | 3,0 - 5,4 | |
| | 6 | | 103 | 3,9 | - 5,1 | P | | | |
| | 7 | | 110 | 3,9 | - 5,2 | P | | | |
| | 8 | | 105 | 3,9 | - 5,2 | P | | | |
| | 9 | | 95 | 4,0 | - 5,2 | P | | | |
| | 10 | | 90 | 4,0 | - 5,2 | P | | | |
| | 11 | | 96 | 4,0 | - 5,2 | NP | | | |
| | 12 | | 86 | 4,0 | - 5,2 | P | | | |
| | 13 | | 84 | 4,0 | - 5,1 | NP | | | |
| | 14 | | 81 | 3,9 | - 5,2 | P | | | |
| | 15 | | 70 | 4,0 | - 5,3 | P | | | |
| | 16 | | 100 | 4,0 | - 5,3 | P | 16 - 19 | 3,2 - 4,5 | |
| | 17 | | 123 | 3,9 | - 5,3 | NP | | | |
| | 18 | | 136 | 4,0 | - 5,3 | P | | | |
| | 19 | | 146 | 3,9 | - 5,2 | NP | | | |
| | 20 | | 190 | 3,8 | - 5,2 | NP | 20 VE ÜZERİ | 3,4 - 4,8 | |
| | 21 | | 192 | 3,8 | - 5,2 | NP | | | |
| | 22 | | 190 | 3,9 | - 5,2 | NP | | | |
| | 23 | | 196 | 3,8 | - 5,3 | P | | | |
| | 24 | | 226 | 3,7 | - 5,1 | NP | | | |
| | 25 | | 212 | 3,7 | - 5,1 | NP | | | |
| | 26 | | 212 | 3,7 | - 5,2 | P | | | |
| | 27 | | 232 | 3,7 | - 5,1 | NP | | | |
| | 28 | | 196 | 3,8 | - 5,1 | P | | | |
| | 29 | | 206 | 3,8 | - 5,2 | P | | | |
| | ALB=4,3+(0,003xYAŞ) [p=0,000] | 30 | - 62 | 7931 | 3,8 | - 5,0 | NP | | |
| | ALB=6,8-(0,04xYAŞ) [p=0,000] | 63 | | 135 | 3,6 | - 5,0 | P | | |
| | | 64 | | 123 | 3,6 | - 5,0 | P | | |
| | | 65 | | 143 | 3,4 | - 4,9 | NP | | |
| 66 | | | 154 | 3,7 | - 4,9 | P | | | |
| 67 | | | 120 | 3,6 | - 5,0 | P | | | |
| 68 | | | 127 | 3,3 | - 4,8 | NP | | | |
| 69 | | | 96 | 3,6 | - 5,0 | P | | | |
| 70 VE ÜZERİ | | | 1167 | 3,3 | - 4,8 | NP | | | |

Tablo 36: Total bilirubin (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/dL) | | | ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ (mg/dL) | | |
|---|-------------|----|-----|--------------|-------------------------|-----------|--------|------------------------------------|----------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $TBİL=0,5+(0,001 \times YAŞ)$ [p=0,880] | 5 | - | 13 | 1138 | 0,1 | - | 0,8 | NP | 6 GÜN VE ÜZERİ | 0,3 - 1,2 |
| $TBİL=-0,3+(0,062 \times YAŞ)$ [p=0,001] | | 14 | | 99 | 0,2 | - | 1,1 | NP | | |
| | | 15 | | 96 | 0,2 | - | 1,0 | NP | | |
| | | 16 | | 104 | 0,3 | - | 1,2 | NP | | |
| | | 17 | | 128 | 0,3 | - | 1,2 | NP | | |
| | 18 | | 121 | 0,3 | - | 1,1 | NP | | | |
| $TBİL=0,9-(0,004 \times YAŞ)$ [p=0,017] | 19 | - | 44 | 3446 | 0,3 | - | 1,2 | NP | | |
| $TBİL=0,6+(0,003 \times YAŞ)$ [p=0,092] | 45 | - | 68 | 4108 | 0,3 | - | 1,2 | NP | | |
| $TBİL=8,4-(0,1 \times YAŞ)$ [p=0,312] | 69 VE ÜZERİ | | | 1339 | 0,3 | - | 1,3 | NP | | |

Tablo 37: Total bilirubin (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/dL) | | | ÜRETİCİ FIRMANIN DEĞERLERİ (mg/dL) | | |
|---|-------------|---|----|--------------|-------------------------|-----------|--------|------------------------------------|----------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $TBİL=0,2+(0,045 \times YAŞ)$ [p=0,003] | 5 | - | 12 | 598 | 0,2 | - | 0,8 | NP | 6 GÜN VE ÜZERİ | 0,3 - 1,2 |
| $TBİL=0,7-(0,003 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 13 | - | 52 | 8249 | 0,2 | - | 0,9 | NP | | |
| $TBİL=0,01+(0,011 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 53 VE ÜZERİ | | | 4190 | 0,2 | - | 1,0 | NP | | |

Total bilirubin, her iki cinsiyette yaş ile birlikte artış saptanmıştır. Erkek cinsiyette üretici firma ile aynı değerler bulunurken kadın cinsiyette daha düşük çıkmıştır (tablo 36, 37).

Tablo 38: Direkt bilirubin (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-------------|------|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|------------|-------------|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $DBİL=0,1+(0,001 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 5 | - 64 | 10651 | 0,00 | - | 0,30 | NP | TÜM YAŞLAR | 0,00 - 0,30 |
| $DBİL=0,2+(0,001 \times YAŞ)$ [p=0,985] | 65 VE ÜZERİ | | | | | | | | |

Direkt Bilirubin, tüm yaş gruplarında ve cinsiyetlerde farklılık saptanmazken üretici firma değerleri ile aynı sonuçlar elde edilmiştir (tablo 38, 39).

Tablo 39: Direkt bilirubin (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (mg/ dL) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-------------|------|--------------|--------------------------|-----------|--------|-------------------------------------|------------|-------------|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| $DBİL=0,01+(0,019 \times YAŞ)$ [p=0,011] | 5 | | 154 | 0,00 | - | 0,17 | NP | TÜM YAŞLAR | 0,00 - 0,30 |
| | 6 | | 116 | 0,00 | - | 0,19 | P | | |
| | 7 | | 124 | 0,00 | - | 0,20 | P | | |
| | 8 | | 124 | 0,00 | - | 0,19 | P | | |
| | 9 | | 131 | 0,00 | - | 0,18 | P | | |
| | 10 | | 121 | 0,01 | - | 0,20 | NP | | |
| | 11 | | 123 | 0,01 | - | 0,21 | P | | |
| | 12 | | 116 | 0,02 | - | 0,20 | P | | |
| $DBİL=0,4-(0,012 \times YAŞ)$ [p=0,015] | 13 | | 131 | 0,01 | - | 0,28 | NP | | |
| | 14 | | 107 | 0,02 | - | 0,22 | NP | | |
| | 15 | | 122 | 0,01 | - | 0,29 | NP | | |
| | 16 | | 154 | 0,02 | - | 0,30 | NP | | |
| | 17 | | 209 | 0,01 | - | 0,28 | NP | | |
| | 18 | | 257 | 0,01 | - | 0,29 | NP | | |
| | 19 | | 243 | 0,01 | - | 0,31 | NP | | |
| | 20 | | 342 | 0,02 | - | 0,29 | NP | | |
| $DBİL=0,17+(0,001 \times YAŞ)$ [p=0,545] | 21 | - 59 | 16104 | 0,01 | - | 0,25 | NP | | |
| $DBİL=0,29-(0,002 \times YAŞ)$ [p=0,824] | 60 | - 64 | 1423 | 0,01 | - | 0,26 | NP | | |
| $DBİL=0,85-(0,010 \times YAŞ)$ [p=0,382] | 65 | - 68 | 909 | 0,01 | - | 0,24 | NP | | |
| $DBİL=-0,20+(0,006 \times YAŞ)$ [p=0,893] | 69 VE ÜZERİ | | 2173 | 0,01 | - | 0,26 | NP | | |

Tablo 40: Alanin transaminaz (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|---|----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-------------|-----------|----|----|---|----|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | | |
| $ALT=19+(0,1xYAŞ)$ [p=0,358] | 5 | - | 14 | 1411 | 9 | - | 27 | NP | 4 | - | 7 | 0 | - | 29 |
| $ALT=29-(0,7xYAŞ)$ [p=0,595] | 15 | - | 16 | | | | | | 8 | - | 13 | 0 | - | 39 |
| $ALT=14+(0,3xYAŞ)$ [p=0,000] | 17 | - | 43 | 5144 | 8 | - | 32 | NP | 14 | - | 18 | 0 | - | 27 |
| $ALT=24+(0,04xYAŞ)$ [p=0,697] | 44 | - | 52 | 3060 | 9 | - | 40 | NP | 19 VE ÜZERİ | 0 | - | 41 | | |
| $ALT=34-(0,2xYAŞ)$ [p=0,000] | 53 | - | 66 | 4315 | 10 | - | 37 | NP | | | | | | |
| $ALT=47-(0,4xYAŞ)$ [p=0,112] | 67 VE ÜZERİ | | | 2384 | 8 | - | 30 | NP | | | | | | |

ALT, her iki cinsiyette de değerlerde yaşla birlikte artış gözlenmiştir. Ancak ileri yaşlarda üretici firmanın değerlerinden farklı olarak azalma gözlenmiştir (tablo 40, 41).

Tablo 41: Alanin transaminaz (kadın)'ın referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | | | | |
|----------------------------------|-------------|---|----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-------------|-----------|----|----|---|----|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | | |
| $ALT=18+(0,4xYAŞ)$ [p=0,018] | 5 | - | 12 | 1170 | 8 | - | 26 | NP | 4 | - | 7 | 0 | - | 29 |
| $ALT=40-(0,14xYAŞ)$ [p=0,002] | 13 | - | 16 | 504 | 8 | - | 24 | NP | 8 | - | 13 | 0 | - | 39 |
| $ALT=7+(0,6xYAŞ)$ [p=0,000] | 17 | - | 26 | 1676 | 8 | - | 25 | NP | 14 | - | 18 | 0 | - | 24 |
| $ALT=18+(0,14xYAŞ)$ [p=0,000] | 27 | - | 54 | 8130 | 9 | - | 36 | NP | 19 VE ÜZERİ | 0 | - | 31 | | |
| $ALT=38-(0,2xYAŞ)$ [p=0,000] | 55 | - | 67 | 4558 | 9 | - | 36 | NP | | | | | | |
| $ALT=43-(0,3xYAŞ)$ [p=0,412] | 68 VE ÜZERİ | | | 2360 | 8 | - | 27 | NP | | | | | | |

Tablo 42: Aspartat transaminaz (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | | | | |
|--------------------------------|-------------|----|-----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-----------------|-----------|----|---|---|----|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | | |
| AST=27+(0,3xYAŞ) [p=0,357] | 5 | - | 9 | 689 | 15 | - | 40 | NP | 4 | - | 7 | 0 | - | 36 |
| AST=36-(0,7xYAŞ) [p=0,000] | | 10 | | 115 | 16 | - | 35 | P | 8 | - | 13 | 0 | - | 47 |
| | | 11 | | 83 | 14 | - | 35 | P | | | | | | |
| | | 12 | | 126 | 14 | - | 34 | P | | | | | | |
| | | 13 | | 121 | 13 | - | 33 | P | | | | | | |
| | | 14 | | 109 | 13 | - | 33 | P | 14 | - | 18 | 0 | - | 29 |
| | | 15 | | 129 | 11 | - | 33 | P | | | | | | |
| | | 16 | | 94 | 10 | - | 33 | P | | | | | | |
| | | 17 | | 113 | 13 | - | 35 | NP | | | | | | |
| | | 18 | | 138 | 13 | - | 33 | NP | 19 YAŞ VE ÜZERİ | | | 0 | - | 38 |
| | | 19 | | 158 | 12 | - | 34 | NP | | | | | | |
| | 20 | | 166 | 13 | - | 32 | NP | | | | | | | |
| AST=21+(0,04xYAŞ) [p=0,000] | 21 VE ÜZERİ | | | 12977 | 12 | - | 31 | NP | | | | | | |

AST'de üretici firmanın verdiği değerlerle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 43: Aspartat transaminaz (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|----|-----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-----------------|-----------|----|---|---|----|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | | |
| AST=35-(0,7xYAŞ) [p=0,029] | 5 | - | 9 | 797 | 17 | - | 42 | NP | 4 | - | 7 | 0 | - | 36 |
| AST=32,5-(0,5xYAŞ) [p=0,000] | | 10 | | 143 | 16 | - | 33 | P | 8 | - | 13 | 0 | - | 47 |
| | | 11 | | 128 | 16 | - | 33 | P | | | | | | |
| | | 12 | | 141 | 14 | - | 33 | P | | | | | | |
| | | 13 | | 132 | 12 | - | 31 | P | | | | | | |
| | | 14 | | 121 | 13 | - | 30 | P | 14 | - | 18 | 0 | - | 25 |
| | | 15 | | 151 | 12 | - | 33 | NP | | | | | | |
| | | 16 | | 132 | 13 | - | 33 | NP | | | | | | |
| | | 17 | | 141 | 13 | - | 32 | NP | | | | | | |
| | | 18 | | 186 | 11 | - | 33 | NP | 19 YAŞ VE ÜZERİ | | | 0 | - | 32 |
| | | 19 | | 194 | 11 | - | 32 | NP | | | | | | |
| | 20 | | 191 | 13 | - | 32 | NP | | | | | | | |
| AST=22+(0,04xYAŞ) [p=0,000] | 21 VE ÜZERİ | | | 13924 | 12 | - | 31 | NP | | | | | | |

Tablo 44: Gamma-glutamil transferaz (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | | |
|---|-------------|---|----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|------------|-----------|---|----|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | |
| $GGT=12-(0,05 \times YAŞ)$ [p=0,880] | 5 | - | 9 | 644 | 6 | - | 15 | NP | TÜM YAŞLAR | 11 | - | 49 |
| $GGT=5+(0,7 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 10 | - | 40 | 3324 | 7 | - | 32 | NP | | | | |
| $GGT=37-(0,09 \times YAŞ)$ [p=0,019] | 41 VE ÜZERİ | | | 5302 | 9 | - | 46 | NP | | | | |

Tablo 45: Gamma-glutamil transferaz (kadın)'ın referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | | |
|---|-------------|---|----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|------------|-----------|---|----|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | |
| $GGT=14-(0,04 \times YAŞ)$ [p=0,321] | 5 | - | 9 | 368 | 5 | - | 9 | NP | TÜM YAŞLAR | 7 | - | 32 |
| | 10 | - | 25 | 1863 | 10 | - | 24 | NP | | | | |
| $GGT=4+(0,3 \times YAŞ)$ [p=0,000] | 26 VE ÜZERİ | | | 9453 | 6 | - | 28 | NP | | | | |

GGT, her iki cinsiyette de üretici firmanın değerlerinden daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca kadın cinsiyetin referans aralığı erkek cinsiyetten daha düşük çıkmıştır (tablo 44, 45).

Tablo 46: Laktat dehidrogenaz (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | |
|---------------------------------|-------------|---|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-------------|-----------|---------|
| | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | |
| LDH=661-(31xYAŞ) [p=0,003] | 5 | | 127 | 335 | - | 571 | P | 4 - 7 | 0 - 615 | |
| | 6 | | 107 | 308 | - | 589 | P | | | |
| | 7 | | 127 | 318 | - | 559 | P | | | |
| LDH=484-(5xYAŞ) [p=0,151] | 8 | - | 13 | 634 | 299 | - | 515 | P | 8 - 13 | 0 - 764 |
| LDH=570-(12xYAŞ) [p=0,004] | 14 | | 87 | 217 | - | 508 | P | 14 - 18 | 0 - 683 | |
| | 15 | | 92 | 248 | - | 481 | P | | | |
| | 16 | | 100 | 199 | - | 473 | P | | | |
| | 17 | | 104 | 202 | - | 444 | P | | | |
| | 18 | | 93 | 194 | - | 453 | P | | | |
| LDH=309+(1xYAŞ) [p=0,807] | 20 | - | 24 | 5016 | 218 | - | 412 | NP | 19 - 66 | 0 - 480 |
| LDH=335+(0,04xYAŞ) [p=0,928] | 25 | - | 46 | | | | | | | |
| LDH=-67+(8xYAŞ) [p=0,008] | 47 | - | 52 | | | | | | | |
| LDH=-304+(8xYAŞ) [p=0,725] | 53 | - | 59 | | | | | | | |
| LDH=-97+(4xYAŞ) [p=0,000] | 60 VE ÜZERİ | | 2133 | 216 | - | 448 | NP | 67 VE ÜZERİ | 0 - 530 | |

LDH, her iki cinsiyette de üretici firmanın verdiği değerlerden daha düşük değerler elde edilmiştir (tablo 46, 47).

Tablo 47: Laktat dehidrogenaz (kadın)'ın referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|----------|----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|-----------|-----------|----------|---|---|-----|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | | | | |
| LDH=461-(1,7xYAŞ) [p=0,725] | 5 | - | 9 | 627 | 260 | - | 541 | P | 4 | - | 7 | 0 | - | 615 |
| LDH=411+(0,2xYAŞ) [p=0,985] | 10 | - | 13 | | | | | | 8 | - | 13 | 0 | - | 580 |
| LDH=791-(29,4xYAŞ) [p=0,016] | 14 | | | 55 | 220 | - | 443 | P | 14 | - | 18 | 0 | - | 436 |
| | 15 | | | 56 | 201 | - | 418 | P | | | | | | |
| | 16 | | | 75 | 211 | - | 401 | P | | | | | | |
| LDH=480-(8,1xYAŞ) [p=0,065] | 17 | - | 21 | 4880 | 215 | - | 397 | NP | 18 | - | 66 | 0 | - | 480 |
| LDH=299+(0,5xYAŞ) [p=0,036] | 22 | - | 45 | | | | | | | | | | | |
| LDH=202+(2,8xYAŞ) [p=0,000] | 46 | - | 59 | 3481 | 231 | - | 441 | NP | 67 | - | VE ÜZERİ | 0 | - | 530 |
| | 60 | VE ÜZERİ | | 2215 | 238 | - | 452 | NP | | | | | | |

CK, her iki cinsiyette de üretici firma değerlerine göre referans aralıklarını daha dar sınırlarda bulunmuştur (tablo 48, 49).

Tablo 48: Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | |
|-------------------------------|-------------|---|----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| CK=85+(1,2xYAŞ) [p=0,122] | 5 | - | 13 | 487 | 25 | - | 151 | P | TÜM YAŞLAR | 0 - 170 |
| CK=141-(2,7xYAŞ) [p=0,001] | 14 | - | 23 | 492 | 20 | - | 159 | NP | | |
| CK=78+(0,1xYAŞ) [p=0,054] | 24 | - | 60 | 5369 | 22 | - | 143 | NP | | |
| CK=126-(0,7xYAŞ) [p=0,007] | 61 VE ÜZERİ | | | 2322 | 17 | - | 138 | NP | | |

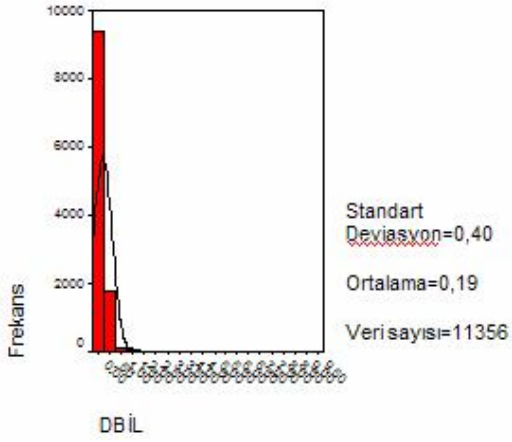
Tablo 49: Kreatin kinaz (kadın)'in referans aralığı.

| REGRESYON DENKLEMİ | YAŞ ARALIĞI | | | ÖRNEK SAYISI | REFERANS ARALIK (U/L) | | | ÜRETİCİ FİRMANIN DEĞERLERİ (U/L) | | |
|-------------------------------|-------------|---|----|--------------|-----------------------|-----------|--------|----------------------------------|------------|-----------|
| | | | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | YÖNTEM | YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| CK=95+(0,4xYAŞ) [p=0,686] | 5 | - | 11 | 413 | 22 | - | 165 | P | TÜM YAŞLAR | 0 - 142 |
| CK=97-(0,4xYAŞ) [p=0,000] | 12 | - | 41 | 2713 | 22 | - | 143 | NP | | |
| CK=54+(0,6xYAŞ) [p=0,008] | 42 | - | 54 | 2917 | 26 | - | 142 | NP | | |
| CK=131-(0,8xYAŞ) [p=0,000] | 55 VE ÜZERİ | | | 4059 | 19 | - | 140 | NP | | |

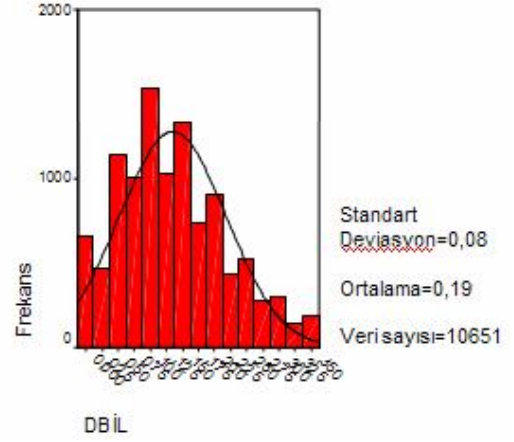
Serum direkt bilirubin (erkek) değerlerinin histogramı aşırı uç değerler atılmadan önce ve atıldıktan sonraki hali şekil 5'te görülmektedir.

Alkalin fosfataz (erkek)'in referans aralığının aşırı uç değerler atılmadan önceki ve sonraki referans aralıklarının karşılaştırılması ise tablo 50'de gösterilmektedir.

Şekil 5 ve tablo 50'deki bulgular tartışma bölümünde ele alınacaktır.



A



B

Şekil 5: Serum direkt bilirubin (erkek) değerlerinin histogramı. (A: aşırı uç değerler atılmadan önceki, B: aşırı uç değerler atıldıktan sonraki dağılımı göstermektedir).

Tablo 50: Alkalen fosfataz (erkek)'in referans aralığının aşırı uç değerler atılmadan önceki ve sonraki referans aralıklarının karşılaştırılması.

| Yaş Aralığı | Aşırı Uç Değerler Atılmadan Önceki Referans Aralığı | Aşırı Uç Değerler Atıldıktan Sonraki Referans Aralığı |
|-----------------|---|---|
| 5 | 25 – 349 | 51 – 307 |
| 6 | 35 – 360 | 68 – 313 |
| 7 | 46 – 370 | 90 – 312 |
| 8 | 57 – 381 | 93 – 309 |
| 9 | 68 -392 | 103 – 326 |
| 10 | 79 – 404 | 117 – 345 |
| 11 | 24 – 463 | 60 – 426 |
| 12 | 10 – 448 | 18 – 394 |
| 13 | 0 – 433 | 66 – 368 |
| 14 | 0 – 419 | 8 – 366 |
| 15 | 0 – 271 | 32 – 160 |
| 16 | 0 – 255 | 33 – 145 |
| 17 | 0 – 240 | 33 -141 |
| 18 | 0 – 224 | 22 – 136 |
| 19 Yaş ve Üzeri | 0- 187 | 39 -124 |

Ayrıca referans aralıklarını hesapladığımız testlerden üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, total kolesterol ve trigliserit için çok fazla alt grubun olması, çalışmamızı referans alacak, ancak henüz bilgisayar otomasyon sistemi olmayan laboratuvarlar için pratikte uygun görülmemektedir. Yukarıda belirtilen testleri tablo (51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64)'te klinik deneyimler de göz önünde bulundurularak bilgisayar otomasyon sistemi olmayan laboratuvarlar için referans aralıklarını yeniden düzenlenledik.

Tablo 51: Üre(Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "ÜRE (ERKEK)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 18 | 12 | 37 |
| 19 - 60 | 12 | 43 |
| 61 - 69 | 18 | 57 |
| 70 Yaş ve Üzeri | 20 | 59 |

Tablo 52: Üre(Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "ÜRE (KADIN)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 18 | 12 | 37 |
| 19 - 60 | 12 | 43 |
| 61 - 69 | 18 | 58 |
| 70 Yaş ve Üzeri | 18 | 60 |

Tablo 53: Kreatinin(Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "KREATİNİN (ERKEK)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|---|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 9 | 0,2 | 0,5 |
| 10 - 17 | 0,3 | 0,8 |
| 18 - 65 | 0,4 | 1,0 |
| 66 Yaş ve Üzeri | 0,5 | 1,3 |

Tablo 54: Kreatinin(Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "KREATİNİN (KADIN)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|---|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 13 | 0,2 | 0,6 |
| 14 - 17 | 0,3 | 0,8 |
| 18 - 65 | 0,4 | 1,0 |
| 66 Yaş ve Üzeri | 0,4 | 1,3 |

Tablo 55: Ürik asit (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "ÜRİK ASİT (ERKEK)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|---|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 8 | 2,0 | 5,6 |
| 9 - 18 | 2,1 | 6,6 |
| 19 - 65 | 2,9 | 7,6 |
| 66 Yaş ve Üzeri | 2,6 | 8,8 |

Tablo 56: Ürik asit (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| " ÜRİK ASİT (KADIN)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | |
|--|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 18 | 2,0 | 5,4 |
| 19 - 69 | 2,1 | 7,3 |
| 70 Yaş ve Üzeri | 2,4 | 8,6 |

Tablo 57: Total protein (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "TOTAL PROTEİN (ERKEK)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (g/ dL) | | |
|---|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 7 | 6,4 | 8,1 |
| 8 - 17 | 6,6 | 8,4 |
| 18 Yaş ve Üzeri | 6,5 | 8,4 |

Tablo 58: Total protein (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "TOTAL PROTEİN (KADIN)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (g/ dL) | | |
|---|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 15 | 6,6 | 8,4 |
| 16 Yaş ve Üzeri | 6,4 | 8,4 |

Tablo 59: Albumin (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "ALBUMİN (ERKEK)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (g/ dL) | | |
|--|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 15 | 4,1 | 5,1 |
| 16 - 19 | 4,2 | 5,4 |
| 20 Yaş ve Üzeri | 3,5 | 5,1 |

Tablo 60: Albumin (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "ALBUMİN (KADIN)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (g/ dL) | | |
|--|-----------|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | ALT LİMİT | ÜST LİMİT |
| 5 - 15 | 4,0 | 5,2 |
| 16 - 19 | 4,0 | 5,3 |
| 20 Yaş ve Üzeri | 3,7 | 5,1 |

Tablo 61: Total Kolesterol (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "TKOL (ERKEK)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | | | | |
|--|---|----|-----------|-----------|-----|
| YAŞ ARALIĞI | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | |
| 5 | - | 10 | 95 | - | 197 |
| 11 | - | 20 | 89 | - | 202 |
| 21 | - | 30 | 93 | - | 233 |
| 31 | - | 40 | 112 | - | 255 |
| 41 | - | 50 | 115 | - | 271 |
| 51 | - | 60 | 109 | - | 268 |
| 61 | - | 69 | 107 | - | 263 |
| 70 Yaş ve Üzeri | | | 100 | - | 248 |

Tablo 62: Total Kolesterol (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "TKOL (KADIN)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | | | | |
|--|---|----|-----------|-----------|-----|
| YAŞ ARALIĞI | | | ALT LİMİT | ÜST LİMİT | |
| 5 | - | 10 | 102 | - | 202 |
| 11 | - | 20 | 95 | - | 206 |
| 21 | - | 30 | 108 | - | 237 |
| 31 | - | 40 | 118 | - | 255 |
| 41 | - | 50 | 124 | - | 264 |
| 51 | - | 60 | 131 | - | 278 |
| 61 | - | 69 | 121 | - | 280 |
| 70 Yaş ve Üzeri | | | 117 | - | 279 |

Tablo 63: Trigiliserit (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "TRİG (ERKEK)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | | | | |
|--|---|----|-----------|---|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | | | ALT LİMİT | | ÜST LİMİT |
| 5 | - | 10 | 11 | - | 144 |
| 11 | - | 20 | 16 | - | 152 |
| 21 | - | 30 | 16 | - | 221 |
| 31 | - | 40 | 25 | - | 252 |
| 41 | - | 50 | 46 | - | 281 |
| 51 | - | 60 | 42 | - | 268 |
| 61 | - | 69 | 31 | - | 252 |
| 70 Yaş ve Üzeri | | | 48 | - | 256 |

Tablo 64: Trigiliserit (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).

| "TRİG (KADIN)" LABORATUVARIN DEĞERLERİ (mg/ dL) | | | | | |
|--|---|----|-----------|---|-----------|
| YAŞ ARALIĞI | | | ALT LİMİT | | ÜST LİMİT |
| 5 | - | 10 | 20 | - | 133 |
| 11 | - | 20 | 24 | - | 133 |
| 21 | - | 30 | 26 | - | 175 |
| 31 | - | 40 | 38 | - | 207 |
| 41 | - | 50 | 34 | - | 211 |
| 51 | - | 60 | 42 | - | 239 |
| 61 | - | 69 | 55 | - | 266 |
| 70 Yaş ve Üzeri | | | 56 | - | 266 |

7 . T A R T I Ő M A

Preanalitik, analitik ve postanalitik koşulların değişkenliği, kullanılan metot ve ürünlerin çeşitliliği, kalite kontrol konusundaki duyarsız uygulamalar, eğitim ve öğretimde belirlenmiş standartların olmaması laboratuvarlar arası sonuçların farklı olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle her laboratuvar kendi referans aralığını belirlemeli, en azından kullandığı kitin önerdiği referans aralığının geçerliliğini gözlemelidir. Ancak tüm dünyada birçok laboratuvar kullandığı kitin prospektüs bilgilerini veya metot benzerliği gösteren literatür referanslarını kullanır. Elbette her laboratuvar kendi toplumunu yansıtan referans değerlerini kullanmak ister. Özellikle NCCLS ve IFCC, referans aralığı hesaplamalarını standardize etmiş ve ilgili dökümanlarında belirtmişlerdir. Her ikisi de sağlıklı toplumu yansıtan seçilmiş bireylerden oluşan direkt yöntemi tavsiye eder. Ancak direkt yöntemle referans aralığı hesaplama kolay olmayan son derece zahmetli bir süreçtir. Belki de bu durum alt yapısı yeterli olmayan bir çok laboratuvarı seçilen kitin referans değerlerini kullanmaya zorlamıştır. Ancak 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.

Referans aralığı çalışmasıyla bir laboratuvarın sağlayacağı en önemli veri, referans sınırların güvensizliği hakkında başka hiçbir yerden elde edemeyeceği kendi sistemine özgü belirsizlik bilgisini elde etmesidir. Bu referans aralığı belirsizliği kavramı, bizim elimizdeki testi iyi tanımamıza, dolayısıyla elde ettiğimiz değeri doğru yorumlamamızı sağlayacaktır.

Genelde normal toplumu temsil eden sonuçların dağılımı simetrik bir dağılım olmayıp, pozitif yatıklık gösterir. Histogram veya ortalama (mean) ve ağırlıklı değer (median) farkından böyle bir dağılımla karşı karşıya olduğumuzu gördüğümüzde, toplumumuzun önemli bir kısmının ortalamanın altında olduğunu biliyoruz demektir. Mesela 20-50 yaş arası kadınlarda ALT için referans aralığı 5-65 U/L değerleri arasında olsa da, dağılımda vakaların 2/3'den fazlasının, median değer olan 20-24 U/L aralığının altında kaldığını görürüz. Dolayısıyla referans aralığı içinde bile ortalama veya üstündeki değerlerin toplumu temsil etme oranlarının düşük olduğunu ve ileriye doğru farklı bir risk grubunda olduğunu söyleme imkanını kazanmış oluruz.

Her ne kadar bu çalışmaların kapsamında belirlenen referans aralıkları bireylerdeki zamana bağlı değişiklikleri ve biyolojik varyasyonu göstermekten uzaksa da, referans aralığının kararsızlığı bizi bu kavramları da düşünmeye itecektir. Acaba biyolojik değişikliklerin etkisi, sınır değerlerin güvensizliğinden daha dar mı? Böyle bir durumda daha yüksek tekrarlanabilirliği olan testleri seçmemiz gerekecektir. Referans aralığı ve güvensizliği bize irdelediğimiz testin gayemize uygun olup olmadığı hakkında da bilgi verecektir².

Birçok araştırmacı gelişen teknolojiyi kullanarak referans aralıklarını nasıl daha kolay hesaplayacaklarını araştırmışlardır. Özellikle hastane verilerinin dijital ortamda kayıt edilmeye başlamasından beri yeterince birikmiş hasta verileri ile neler yapılabileceği düşünülmüştür.

İlk olarak Ferré-Masferrer ve ark. 1999 yılında yayınladıkları bir makalede hasta verilerinin. *skewness* ve *kurtosis*'e bağlı aşırı karışık, geniş dağılım göstermediği taktirde, belirli kısıtlamalarla referans aralığı belirlemede kullanılabileceğini göstermişlerdir. 1995 yılı boyunca laboratuvarlarında tetkikleri yapılan 20-45 yaş arası kadın hastanın 5578'inde rutin testlerinden bazılarının indirekt metotla referans aralıkları hesaplanmıştır. Bu çalışmada yatan ve ayaktan hasta ayırımı yapılmadığı gibi çalışmaya alınan hastaların sadece ilk sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir⁵.

Grossi ve ark. 2005 yılında yayınladıkları makalede 1997 - 1999 yılları arasındaki 3 yıllık sürede laboratuvarlarına başvuran 197.350 hastanın 23 adet biyokimyasal testinin referans aralıklarını yine aynı yöntemle hesaplamışlardır. Ancak 3 yıllık periyotta sadece bir kez başvuranları çalışmaya dahil ettiklerinden bu sayı 61.246 kişiye düşmüştür. Bu çalışmada da yatan ve ayaktan hasta

ayırımı yapılmamıştır. Çalışma grubu 0-90 yaş arasında oluşturulmuş, alt gruplara ayırma yapılmamıştır. Ancak her test için belirlenen yaş gruplarında referans aralıkları hesaplanmıştır. Her test ve cinsiyet için en az 7058, en çok 49146 veri kullanılmıştır⁵⁹.

Ülkemizde de benzer çalışmalar 2000 yılından beri yapılmaya başlanmıştır. Toprakçı tarafından 2000 yılında yapılan tez çalışmasında 13 biyokimyasal testin referans aralığı hesaplanmıştır. Laboratuvara başvuran bireyler herhangi bir kriterine göre sınıflandırma yapılmadan rastgele seçilmişlerdir. Veriler 3-20, 21-60, 61 ve üzeri olarak üç gruba bölünmüştür. Her grupta veri sayısı en az 53, en çok 775'dir¹. Benzer bir çalışmayı Balcı da yapmıştır. Çalışma gruplarını Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına 01.06.2005 ile 30.09.2005 tarihleri arasında 3 aylık sürede ayaktan başvuran hastaların bulguları ile oluşturmuşlardır. Hasta seçimi yaparken aynı kişiye ait yinelenmiş ve patolojik sonuçları elimine etmek için yatan hastalar; ayrıca acil, hemodiyaliz, organ nakli, gebe polikliniği ve diyabet ünitesinde takip edilen hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir. 15805 veri ile çalışılmış, 3-12 yaş grubu için cinsiyet ayrımı yapılmamış, diğer yaş grupları ise kadın ve erkek olarak ayrılmıştır. Bu gruplar 13-24, 25-44, 45-64, ve 65 ve üstü olarak ayrılmış ve toplam 18 adet biyokimya testinin referans aralığı hesaplanmıştır⁴⁶. Enli ise 2001 yılında "Denizli'de Yaşayan 18-40 Yaş Arası Bireylerde Farklı Yöntemlerle Referans Aralıklarının Saptanması" adlı çalışmasında direkt ve indirekt metodu karşılaştırmış ve hastane verilerinin bazı özel şartlar yerine getirildiğinde referans aralıklarının belirlenmesinde kullanılabileceği yorumunu yapmıştır¹⁶. Son olarak ülkemizdeki en büyük çalışmayı 2006 yılında İlçöl ve Aslan Bursa İli'nde 40 biyokimyasal parametrenin indirekt yöntemle referans aralığını hesaplayarak yapmışlardır. Yaş grubu olarak 18-45 yaş aralığını seçmişler, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 2004-2005 yılları arasında başvuran hastalardan 148.453 kişinin sonuçlarını incelemişlerdir. Dışlama kriteri olarak onkoloji, endokrinoloji, hepatoloji ve nefroloji ünitelerine başvuran hastalar elimine edilmiştir. Ayrıca bir yıllık dönemde son altı ay içinde bir kez başvuran hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir⁶⁰.

Görüldüğü gibi bu çalışmaların hepsinde hastane verileri kullanılmakla beraber ortak bir standardizasyon yoktur. Bu çalışmalardan çıkarımlar ise şunlardır:

Yeterince birikmiş hasta verisi ne kadar olmalıdır? Yukarıda örnekleri verilen çalışmalarda yüz binlerle ifade edilen hasta verisi yanında yüzlerle ifade edilen veriler de vardır. NCCLS ilgili dökümanında 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 sürülmektedir⁴. 120 verinin altında ise modifiye non-parametrik yöntemler kullanılarak daha iyi sonuçlar alınabilir. Ancak bu veriler toplumda sağlıklı olduğu varsayılan seçilmiş kişilerden alınan verilerdir. Oysa ki 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 bildirmiştir⁵. 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. Şekil 5'te çalışmamızdaki direkt bilirubin (erkek)'in aşırı uç değerler atılmadan önceki ve sonraki dağılım grafiği görülmektedir. Görüldüğü gibi veri sayısı ne kadar çoksa dağılımın aşırı uçlardan etkilenmesi o kadar az olmaktadır.

Dışlama hangi kriterlere göre yapılmalıdır? Hastaneye başvuran bireylerin hasta olduğu kabul edilir. Araştırmacılar yatan hastaları, kronik ve malign hastalıkla ilgili başvuruları (endokrin, hematoloji, onkoloji gibi...) dışlamışlardır. Bazıları da kayıtlı verilerin alındığı dönem içindeki başvurulardan aynı hastanın ilk başvurusunu, bazıları o dönem içindeki tek başvuranları almışlardır. Bazıları ise hiç ayırım yapmamıştır. Bazıları 3 aylık süre içindeki, bazıları da 2 yıllık süre içindeki verileri baz almışlardır. Biz de hasta verilerinden referans aralığı yapılacak test için 2 yıllık süre içinde o analitten sadece bir kez bakılan verileri aldık. Örneğin, X isimli birey 2 yıl içinde bir kez laboratuvarımızda glukoz baktırmıştır. X bireyinin diyabet olma olasılığı ne

kadardır? Eğer diyabet olsa ve bu süre içinde başka laboratuvarlarda tetkiklerini yaptırıyor olsa bile yeterince birikmiş hastane verilerinde bu örneklerin sayısı ortalamayı ne kadar etkileyebilir? Görüldüğü gibi bu noktada da bir standardizasyon yoktur. Ancak amaçlanan şey referans aralığı hesaplanacak analitin mümkün olduğu kadar sağlıklı olabileceği düşünülen hastalardan seçimidir.

Alt gruplara ayırma hangi kriterlere göre yapılmalıdır? Her analitin biyolojik sistemlerdeki davranışı yaş ve cinsiyet başta olmak üzere tablo 6'da belirtilen etkenlerle değişiklik gösterir. Örneğin alkalen fosfataz büyümenin hızlandığı 5-18 yaşlar arasında çok büyük değişkenlik gösterirken sonraki yaşlarda stabil hale geçer. Oysa ki direkt bilirubin değeri cinsiyet ve yaş değişkenlerinden etkilenmeden yaşamın her kesiminde sabittir.

Yukarıda örneği verilen çalışmalarda ise çalışmaya alınan analitler için ya alt gruplara ayırma yapılmamış ya da hepsi aynı yaş gruplarındaki alt gruplarda değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda MARS analizi yardımıyla yaş ile olan parçalı-doğrusal ilişkiyi ve bunların kırılma noktalarını belirledik. Sonra da her bir alt grubun regresyon analizini yaparak yaşlar arasındaki fark anlamlılığını test ettik. Böylece her bir testi ayrı ayrı alt gruplara böldük. Bunun bize referans aralıklarını belirlemede daha sağlıklı sonuçlar verdiğini düşünmekteyiz.

Alt grupları klinik anlamlılığına ve laboratuvar deneyimine göre birleştirmek istatistiksel bir hata mıdır? Yoksa, alt gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını test edecek ve bunları kolaylıkla yapabilecek bilgisayar algoritması geliştirilebilir mi? Basit doğrusal regresyon analizi sonrası alt grupların eğiminin istatistiksel anlamlılığını test ettik. Bazı testlerde istatistiksel anlamlılık olsa bile klinik deneyimlerimizden faydalanarak bu alt grupları birleştirdik. Örneğin, Direkt bilirubin (erkek)'in regresyon analizinde 5-64 yaş arası dilimde $p=0,000$ anlamlı çıkmasına rağmen referans aralık analizini her yaş için tek tek değil de bu yaş gruplarını birleştirerek hesapladık. (Tablo 11). Çünkü direkt bilirubin değerleri tüm yaşlarda aynıdır ve değişmez. Ancak her analit için ayırım bu kadar kolay olmayabilir. Analitlerin yapısı ve referans aralığını hesaplayan araştırmacıların klinik deneyim farkı yapılan işlemi göreceli hale getirebilir. Şimdilik her alt grubu kendi arasında karşılaştırıp, aralarındaki istatistiksel farkı hesaplayıp fark varsa ayırıp, yoksa birleştirip sonra da herbirini

kendi içinde değerlendiren ve aşırı uç değerleri attıktan sonra dağılımını 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.

Çok fazla alt gruplara ayırma homojeniteyi artırdığı için referans aralığı sınırlarını daraltır. Bu durum klinisyen için hastalık var/yok açısından yararı veya zararı neler olabilir?

İstatistiksel ve klinik bakımdan anlamlılığı olan alt grupları mümkün olduğu kadar çoğalttık. Örneğin, alkalin fosfatazın referans aralığı Balcı'nın çalışmasında 3-12 yaş grubunda 199-881 U/L bulunmuştur. Bilindiği gibi ALP kemik gelişiminin hızlı olduğu çocukluk ve ergenlik döneminde normalin 2-3 katı olur. Ancak bu değişim bu dönemlerdeki her yaş için bile o kadar çoktur ki eğer referans aralığı çocukluk ve ergenlik için tek bir aralık olarak ele alınırsa doğal olarak alt ve üst limit aralığı oldukça geniş çıkar.

ALP'ı MARS analizi ile alt gruplara bölüp regresyon analizi uyguladığımızda bu yaşlarda eğimin oldukça dik ve istatistiksel anlamlılığın olduğunu gördük (Şekil 3). Bu yüzden 5-18 yaş arası her bir yaş için ayrı ayrı referans aralığı saptadık (Tablo 14, Tablo 15). Referans aralıklarının daha dar sınırlarda olduğunu gördük. Bu durum klinisyene, hastalık var/yok kararını vermesi açısından olumlu ya da olumsuz etki edebilir. Örneğin ALP değeri 800 U/L olan 10 yaşındaki bir çocuk bizim bulduğumuz değerlere göre hastadır.

Diğer yandan çok fazla alt gruplara ayırma referans sınırları daralttığından sağlıklı olan bir bireyin değerleri referans sınırların dışında kalabilir. Bu yüzden alt gruplara ayırmanın hem istatistiksel hem de klinik olarak anlamlılığının çok iyi değerlendirilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Ayrıca referans aralıklarını hesapladığımız testlerden üre, kreatinin, ürik asit, total protein, albumin, total kolesterol ve trigliserit için çok fazla alt grubun olması, çalışmamızı referans alacak, ancak henüz bilgisayar otomasyon sistemi olmayan laboratuvarlar için pratikte uygun görülmemektedir. Yukarıda belirtilen testleri tablo (51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64)'te klinik deneyimler de göz önünde bulundurularak bilgisayar otomasyon sistemi olmayan laboratuvarlar için referans aralıklarını yeniden düzenlenledik.

Aşırı uç değerlerin atılması mutlaka gerekli midir, eğer gerekli ise hangi kriterler uygulanmalıdır? Hastane verileri hasta popülasyonunu temsil eder. Bu yüzden aşırı uç değerlerin çokluğu doğaldır. Aşırı uç değerler atılmadan yapılan değerlendirmeler hem referans sınırların geniş olmasına hem de gerçek değerleri yansıtmamasına neden olur. Örneğin Kanık ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ALP (erkek)'nin referans sınırlarını saptarken aşırı uç değerleri atılmamıştır¹⁴. Gerçekten de referans sınırların aşırı uç değerler atıldıktan sonra daraldığını ve hasta olabileceğini düşündüğümüz aşırı uçlardaki değerlerin olmadığını gördük (Tablo 50)

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 savunur⁵. IFCC ise parametrik yöntemin uygulaması gerektiğini gerekirse Gaussian dağılıma uymayan verilerde transformasyon yapılarak hesaplama yapılması gerektiğini belirtir⁴. Çalışmamızda referans aralıklarını hesaplarken MedCalc programını kullandık. Bu program doğrudan K-S'a 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 (Tablo 13). Biz de hesaplamalarımızı programın önerisi doğrultusunda yaptık. Ancak aynı testin alt gruplarında yapılan metot değişikliği (trigliserit ve üre) yaşla artması beklenen değerlerde paradoks oluşturdu. Böyle durumlarda paradoks oluşmaması için seçilen metodu kendimizin belirlemesi gerektiğine inanmaktayız.

Bizim bulduğumuz referans aralık değerlerinin üretici firma ve ülkemizde yapılan çalışmalarla sonuç benzerliği veya farklılıkları ve nedenleri nelerdir?

Mahley ve ark. tarafından 1995 yılında yapılan "Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins" adlı çalışmada 1990-1993 yılları arasında Türk Halkı'nın lipit profili çıkarılmıştır⁶¹. Bu çalışmaya Adana İli'nden de 1089 erkek ve 207 kadın katılmıştır. Erkeklerin yaş ortalaması 36.1, kadınların ise 38.5'tir. Bu çalışma ile bizim çalışmamızı karşılaştırdığımızda değerlerimizin oldukça farklı olduğu ortaya çıkmıştır (Tablo 51). (Karşılaştırma için çalışmamızdan aynı yaş ortalaması aldık). Ancak Mahley fosfotungstik asit ile çöktürme yöntemini kullanarak HDL-Kolesterolü ölçmüştür. Bilindiği gibi bu

yöntem ile ölçümler, enzimatik kolorimetrik yonteme göre %10 daha düşük çıkar.

Tablo 65: Mahley İle bizim çalışmamızın lipit panelinin sonuçlarının karşılaştırılması.

| TOTAL KOLESTEROL | | | | HDL KOLESTEROL | | | |
|------------------|--------|--------|-------|----------------|-------|--------|-------|
| ERKEK | | KADIN | | ERKEK | | KADIN | |
| MAHLEY | MEÜTF* | MAHLEY | MEÜTF | MAHLEY | MEÜTF | MAHLEY | MEÜTF |
| 184 | 182 | 190 | 181 | 34 | 51 | 39 | 51 |

| LDL KOLESTEROL | | | | TRİGLİSERİT | | | |
|----------------|-------|--------|-------|-------------|-------|--------|-------|
| ERKEK | | KADIN | | ERKEK | | KADIN | |
| MAHLEY | MEÜTF | MAHLEY | MEÜTF | MAHLEY | MEÜTF | MAHLEY | MEÜTF |
| 121 | 107 | 129 | 107 | 145 | 137 | 109 | 103 |

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Glukoz için çocuk ve yetişkin yaşlarda üretici firmanın değerleri ile bir farklılık saptamadık. Ancak geriatri grubunda üst referans sınır her iki cinsiyette de 140 mg/dL'ye çok yakın değerlerdir. Bilindiği gibi 2003 American Diabetes Association (ADA) rehberine göre açlık (10-16 saat açlıktan sonra) kan glukoz konsantrasyonu: 70 - 100 mg/dL, 126 mg/dL'den büyük ise diyabet olarak değerlendirilir. Bu bulgulara göre ileri yaşlar için glukozun referans aralığının üst limitinin yeniden değerlendirilmesi kanaatindeyiz.

Üre referans aralıklarında cinsiyetler arası bir fark gözlenmemiştir. Ancak 60 yaş ve sonrasında yaşla orantılı olarak değerler yükselmiştir. Bu yaşlarda üretici firmanın verdiğiinden daha yüksek değerler çıkmıştır. Bunun nedeni ise 60 yaş ve üzerinde her yaş için ayrı ayrı referans aralığı belirlediğimizden yaşa bağlı artış gösteren üre değerleri olabilir. İleri yaşlarda glomerul filtrasyon hızının yavaşlamasından dolayı zaten bu beklenen bir durumdur.

Kreatinin, çocuk ve adolesan dönemdeki değerler erişkine göre daha düşük çıkmıştır. Tüm değerler üretici firmanın değerleri ile uyumlu çıkmıştır. Bilindiği gibi kreatinin düzeyi vücut kas kütlesi ile doğru orantılıdır. Bu durum yaşlılıkta artan kreatinin düzeyleri ile paradoks oluşturabilir. Çünkü ileri yaşla birlikte kas kütlesi azalma gösterir. Ancak ileri yaşlarda oluşan glomerül filtrasyon hızındaki yavaşlama kreatinin seviyesini yükseltiyor olabilir.

Ürik asit, her iki cinsiyette de yaşla orantılı belirgin artış gözledik. Üretici firmanın değerleriyle karşılaştırdığımızda ise erkek cinsiyet referans aralığında ciddi bir fark gözlenmezken kadın cinsiyetinde ileri yaşlarda bizim bulduğumuz değerler daha yüksek çıktı.

Total protein, her iki cinsiyette de tüm yaş gruplarında üretici firma değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.

Albumin, çocuk ve adolesan grubunda üretici firmanın değerleri ile yakın değerler bulunurken orta ve ileri yaşlarda değerlerimiz daha yüksek çıkmıştır.

Total bilirubin, her iki cinsiyette yaş ile birlikte artış saptanmıştır. Erkek cinsiyette üretici firma ile aynı değerler bulunurken kadın cinsiyette daha düşük çıkmıştır.

Direkt Bilirubin, tüm yaş gruplarında ve cinsiyetlerde farklılık saptanmazken üretici firma değerleri ile aynı sonuçlar elde edilmiştir.

ALT, her iki cinsiyette de değerlerde yaşla birlikte artış gözlenmiştir. Ancak ileri yaşlarda üretici firmanın değerlerinden farklı olarak azalma gözlenmiştir.

AST, her iki cinsiyette, üretici firmanın verdiği değerlerle benzer sonuçlar elde edilmiştir.

GGT, her iki cinsiyette de üretici firmanın değerlerinden daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca kadın cinsiyetin referans aralığı erkek cinsiyetten daha düşük çıkmıştır.

LDH, her iki cinsiyette de üretici firmanın verdiği değerlerden daha düşük değerler elde edilmiştir.

CK, her iki cinsiyette de üretici firma değerlerine göre referans aralıklarını daha dar sınırlarda bulunmuştur.

Bu çalışma, laboratuvarların kendi referans aralıklarını belirlemesi gerektiğini göstermiştir. Çünkü üretici firmaların verdiği referans aralık değerleri ile bizim popülasyonumuzun değerleri örtüşmemektedir.

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 sistemlerinin de kurulması ve ulusal referans

aralığı politikasının da oluşturulması ile standardizasyonun sağlanması gerekliliğine inanmaktayız.

8. 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. Çalışmamızda indirekt yöntemle referans aralığı belirlemede yeteri kadar birikmiş veri sayısının ne kadar olacağı hakkında literatürde net bir sonuca ulaşamamıştır. Ancak istatistiki olarak %90 güven aralığında her alt grup için parametrik yöntemlerde 30, parametrik olmayan yöntemlerde 120 verinin yeterli olduğu göz önünde tutulursa, her yaş ve cinsiyet için en az 120 verinin yeterli olabileceğini düşündürmektedir.
5. Gerek direkt gerekse indirekt yöntemde alt gruplara ayırmada net bir fikir birliği olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda bu problemi aşmak için MARS analizi programından faydalanılmıştır. Bu analizin alt gruplara ayırmada diğer yöntemlere göre daha sağlıklı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz. Alt gruplara ayırmada MARS ve basit doğrusal regresyon analizinin faydalı olabileceği görülse de bazı testlerdeki kırılmaların klinik anlamı olmadığı açıktır. Bu nedenle alt grup ayırmalarında daha geniş grupların oluşturulmasının uygun olduğunu düşünmekteyiz. Standardizasyonu sağlamak için istatistiki olarak her yönden gelecek etkenleri değerlendirebilecek ve analiz edebilecek çok daha gelişmiş bilgisayar programlarına ihtiyaç olduğu görülmüştür. Konuya katkısı açısından istatistik bilimcilerinin ve bilgisayar programcılarının bu konuda daha fazla araştırma yapması gerektiği düşünülebilir.
6. Referans aralığı hesaplarırken 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 hesaplariken her iki yöntemin de kullanılabileceğini düşündürmektedir.

7. Glukoz, üre, kreatinin, total bilirubin, indirekt bilirubin ve aspartat transaminazın referans değerleri üretici firmanın önerdiği değerler ile benzer; lipit paneli, ürik asit, total protein, albumin, alanin transaminaz, gamma-glutamil transferaz, laktat dehidrogenaz ve kreatin kinaz değerleri ise farklı çıkmıştır.

8. Şimdilik her alt grubu kendi arasında karşılaştırıp, aralarındaki istatistiksel farkı hesaplayıp fark varsa ayırıp, yoksa birleştirip sonra da herbirini kendi içinde değerlendiren ve aşırı uç değerleri attıktan sonra dağılımı inceleyen ve parametrik veya non-parametrik yonteme 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.

9. Üretici firmanın önerdiği referans aralıkları bizim toplumumuzun değerlerini tam olarak yansıtmadığı görülmüştür. 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.

9 . K A Y N A K L A R

1. Toprakçı M. Hastane Laboratuvar Test Verileri Kullanılarak Klinik Testlerin Referans Aralıklarının Saptanması. Uzmanlık Tezi 2000; İstanbul.
2. 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.
3. International Federation of Clinical chemistry and International Committee for Standardization in hematology: Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part I. The concept of reference values. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1987; 25:337-342.
4. NCCLS. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition, C28-A2. June 2000.
5. 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.
6. Collins PP. Determination of normal values from a hospital population. Am. J. Med. Tech. 1975; 41:25-31.
7. 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.
8. 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.
9. Reed, H., Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin. Chem. 1971; 17:275-284.
10. Lumsden JH. On establishing reference values. Can. J. Comp. Med. 1978; 42:293-301.
11. Temel G, Çamdeviren H, Yazıcı C. Regresyon Modellerine Alternatif Bir Yaklaşım: MARS, VIII. Biyoistatistik Kongresi , Uludağ, 2005.

12. Deichmann J, Eshghi A, Houghton D, Sayek S, Teebagy N. Application of Multiple Adaptive Regression Splines (MARS) in Direct Response Modelling. *Journal of Interactive Marketing* 2002; 16:15-27.
13. Copyright StatSoft, Inc.; Multivariate Adaptive Regression Splines: <http://www.statsoft.com/textbook/stmars.html>. Erişim tarihi: 21.10.2007.
14. Kanık A, Orekici G, Kalafat H, Atik U. Referans değerleri alt gruplara ayırmada MARS tekniğinin kullanılması. X. Ulusal Biyoistatistik Kongresi, 05-08 Eylül 2007, Sivas.
15. Kutay FZ. Laboratuvar Verilerinin İstatistiksel Değerlendirmesi. *Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi Kitabı* 2004. Ed: Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ; ISBN:975-97069-2-X: 53-70.
16. Enli Y. Denizli'de Yaşayan 18-40 Yaş Arası Bireylerde Farklı Yöntemlerle Referans Aralıklarının saptanması. *Uzmanlık Tezi* 2001; Denizli.
17. Aslan D. Referans aralıkların hesaplanması. In: Gezer S, Güner G, Tuncel P, eds. *Klinik laboratuvarlarda yöntem seçimi değerlendirilmesi ve laboratuvara uygulanması kurs kitabı*. İzmir, 2000:80-119
18. Laleli Y, Akbay A. Referans aralık analizi. In:Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ, eds. *Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi*. Ankara, 2000: 124-137.
19. Solberg HE. Referans Değerlerin belirlenmesi ve Kullanılması. Aslan D editörlüğünde. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. 5th ed. Ankara: Palme Yayıncılık, 2005: 251-261.
20. Solberg, H.E., Grasberck, R., Reference values. *Adv. Clin. Chem.* 1989; 27:1-79.
21. Nagayama I, Yamamoto K, Saito K, Kuzuya T, Saito T. Subject-based reference values in thyroid tests. *Endocrine Journal* 1993;40(5):557-562
22. İlçöl YÖ, Aslan D. Bursa İli'nde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem]* 2004; 29(2): 183-192.
23. Grasbeck R, Alström T, Eds. *Reference values in Laboratory medicine. The current state of the art*. Chichester, England, Wiley. 1981
24. White JD. *Clin. Chem. Akta.* 1978; 84:353-360.
25. Solberg HE. Using a hospitalized population to establish reference intervals: Pros and Cons. *Clin. Chem.* 1994; 40:2205-206.

26. Baadenhuijsen, H., Arts, J.: REFVALUE. A software package to calculate reference intervals from hospital patient laboratory data. New York, 1984.
27. Kairisto V, Poola A. Software for illustrative presentation of basic clinical characteristics of laboratory test, GraphROC for Windows. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl. 1995; 222:43-60.
28. Martin HF, Hologgites JV. Reference values based on populations accessible to hospitals. In: Reference values in laboratory medicine. Chichester, England, Wiley, 1981. pp 233-262.
29. BurtisCA, Ashwood ER, Eds.: Establishment and use of reference values: Tietz Textbook of Clinical Chemistry. W.B Saunders Company, 1999.
30. Werner M, TollsR.E. Influence of sex and age on the normal range of eleven serum constituents. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1970; 8:105-115.
31. Ash O, Clark SJ. The influence of sample distribution and age on reference intervals for adult males. Am. A. J. Clin. Pathol. 1983; 79:574-581.
32. Davey R. Thyroxin, thyrotropyn and age in a meythryoid hospital patient population. Clin Chem. 1997; 43(11), 2143-2148.
33. Zurakowski D, Canzio J, Majzaub A. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine and free throxine. Clin. Chem. 1991; 37:1580-1582.
34. Solberg ES. Establishment and Use Reference Values. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (Burtis AC. Ashwood ER). 1999; 3nd 336-356
35. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. 2. Baskı, Konya: İnci Ofset, 2002: 343-354.
36. Statland BE, Winkel P. Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects. Consideration of the subject and the time of venipuncture. CRC Crit. Rev., Clin. Lab. Sci. 1977; 8:105-144.
37. Meites S, Levitt MJ. Skin-puncture and blood collecting techniques for infants. Clin. Chem. 1979;25:183-189

38. 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.
39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Erişim tarihi: 15.09.2007.
40. Young DS. Determination and validation of reference intervals. Arch Pathol Lab Med 1992;116:704-709.
41. Eugene K, Harris, Boyd JC. On Dividing Reference Data into Subgroups to Produce Separate Reference Ranges. CLIN. CHEM 1990; 36/2:265-270.
42. Kolyshkina I, Sylvia W. Enhancing Generalised Linear models with Data Mining: <http://www.casact.org/pubs/dpp/dpp04/04dpp279.pdf>. Erişim tarihi:25.10.2007
43. Gellerstedt M. Partitioning reference values of several Gaussian subpopulations with unequal prevalence—a procedure with computer program support. Clin Chem Lab Med 2006;44(10):1258–1263.
44. Lot JA, Mitchell LC. Estimation of reference ranges: How many subjects are needed? Clin. Chem. 1992; 38:648-650.
45. Dixon WJ. Processing data for outliers. Biometrics 9,74,1953.
46. Balcı Y. Laboratuvar Hasta Verileri Kullanılarak Biyokimya Testlerinde Referans Aralıkları Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi 2006; İstanbul.
47. Barret, V, Lewis T, Eds.: Outliers in statistical data. Chichester, England, Wiley, 1978. pp.68-73.
48. Grubbs FE. Procedures for detecting outlying observations in samples. Technometrics 1969; 11:1-21.
49. Hoaglin DC, Mosteller F, Tukey JW, Understanding robust and exvatory data analysis. 1983; 59-62.
50. Bircan H, Karagöz Y, Kasapoğlu Y. Ki-Kare Ve Kolmogorov Smirnov Uygunluk Testlerinin Simulasyon İle Elde Edilen Veriler Üzerinde Karşılaştırılması. C.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi, Cilt 4, Sayı 1, 2003.
51. Remington RD. Statistical with applications in the biological and health sciences. Prentice Hall, New Jersey, 1970.
52. Stephens MA. EOF statistics for goodness-of-fit and some comparisons. J. Am. Stat. Asso. 1974; 69: 730-737.

53. Massey FC. The Kolmogorov-Smirnov test for goodness-of-fit. *J. Am. Statist. Asso.* 1951; 46:69-78.
54. Linnet K. Two stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clin. Chem.* 1987;33:381-386.
55. Boyd JC, Lacher DA. A multistage gaussian transformation algorithm for clinical laboratory data. *Clin. Chem.* 1982;28:1735-1741.
56. Wilk S. Statistical prediction with special reference to the problem of tolerance limits. *Ann. Math. Statist.* 1941; 13:400. 52.
57. Somerville PN. Tables for obtaining non-parametric tolerance limits. *Ann. Math. Statist.* 1958; 29:599.
58. User Manual Of Cobas Integra 800 Software Version 1.0. Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany. March 2001.
59. 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.
60. Özarda İlçöl Y, Aslan D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine* 2006; 44(7): 867-876.
61. Mahley RW, Palaoglu KE, Atak Z, et. al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research.* 1995; 36:839-859.

10. SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------|--|
| 4-AAP | 4-aminoantipirin |
| 4-NPP | 4-nitro-fenilfosfat |
| ADA | American Diabetes Association |
| ADP | Adenosine diphosphate; Adenozin difosfat |
| ALB | Albumin |
| ALP | Alkaleen fosfataz |
| ALT | Alanin transaminaz |
| AMP | 2-Amino-2-metil-1-propanol |
| ANOVA | Analysis Of Variance; Varyans Analizi |
| AST | Aspartat transaminaz |
| ATP | Adenosine triphosphate; Adenozin trifosfat |
| BCG | Bromkrezol yeşili |
| BF | Basis functions; Temel fonksiyonlar |
| °C | Santigrat derece |
| CA | Kalsiyum |
| CE | Kolesterol esteraz |
| CHOD | Kolesterol oksidaz |
| CHOL | Kolesterol |
| CK | Kreatin kinaz |
| CuOH | Bakır hidroksit |
| DBİL | Direkt bilirubin |
| DSBmT | N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toluidin |
| FE | Demir |
| G6P | D-glukoz-6-fosfat |
| G6PD | Glukoz-6-fosfat |
| G6PDH | Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz |
| GGT | Gama-glutamilttransferaz |
| GK | Gliserol kinaz |
| GLDH | Glutamat dehidrogenaz |
| GLU | Glukoz |
| GPO | Gliserol fosfat oksidaz |
| GSCC | German Society of clinical Chemistry |

| | |
|-----------------------------------|--|
| H₂O | Su |
| H₂O₂ | Hidrojen peroksit |
| HDL | High Density Lipoprotein; Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HDL-K | HDL-Kolesterol |
| HK | Hekzokinaz |
| HLA | Human leukocyte antigen; İnsan lökosit antijeni |
| IFCC | International Federation of Clinical Chemistry; Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu |
| KRE | Kreatinin |
| K-S | Kolmogorov-Simirnov |
| LDH | Laktat dehidrogenaz |
| LDL | Low Density Lipoprotein; Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| LDL-K | LDL-Kolesterol |
| LPL | Lipoprotein lipaz |
| MARS | Multivariate Adaptive Regression Splines; Çok Değişkenli Uyumlu Regresyon Uzanımları Tekniği |
| MDH | Malat dehidrogenaz |
| NAC | N-asetilsistein |
| NAD⁺ | Nikotinamid adenin dinükleotit |
| NADH | İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotit |
| NADP | Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat |
| NADPH | Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen |
| NaNO₂ | Sodyum nitrit |
| NCBI | National Center for Biotechnology Information; Ulusal Biyoteknoloji Bilgilendirme Merkezi |
| NCCLS | National Committee for Clinical Laboratory Standards; Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi |
| NH₄ | Amonyum |
| nm | Nanometre |
| O₂ | Oksijen |
| PAP | Paraaminofenazon |
| POD | Peroksidaz |
| SD | Standart sapma |

| | |
|----------------|--|
| TBIL | Total bilirubin |
| TKOL | Total kolesterol |
| TRİG | Trigliserid |
| TOOS | N-etil-N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-m-toluidin |
| TPRO | Total protein |
| UKNEQAS | United Kingdom National External Quality Assessment Schemes; Büyük Britanya Dış Kalite Değerlendirme Projesi |
| ÜRAS | Ürik asit |
| URE | Üre |
| VLDL | Very Low Density Lipoprotein; Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| WHO | Dünya Sağlık Teşkilatı |

11. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

| <u>Şekiller</u> | <u>Sayfa No</u> |
|---|------------------------|
| Şekil 1 (Serum kreatinin değerlerinin histogramı)..... |29 |
| Şekil 2 (Normal dağılım örneği)..... |32 |
| Şekil 3 (Serum Alkalen fosfataz (erkek) değerlerinin yaş ile olan parçalı-doğrusal ilişkisinin MARS 2.0 programı kullanılarak gösterilmesi)..... |48 |
| Şekil 4 (Alkalen fosfataz (erkek 19 yaş ve üzeri) için aşırı uç değerlerin atılması)..... |52 |
| Şekil 5 (Serum direkt bilirubin (erkek) değerlerinin histogramı).. |78 |

12. TABLOLAR DİZİNİ

| <u>Tablolar</u> | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Tablo 1 (Sağlıkla ilişkili referans değerleri için dışlama kriterlerine örnekler)..... | 12 |
| Tablo 2 (Referans aralık saptama anket formu)..... | 13 |
| Tablo 3 (Referans kitlesindeki gruplaşmaya yol açan faktörler).. | 17 |
| Tablo 4 (Preanalitik biyolojik faktörler)..... | 18 |
| Tablo 5 (Preanalitik metodolojik faktörler)..... | 19 |
| Tablo 6 (Referans gruplarını mümkün olan alt gruplara ayırmak için kullanılan gruplama kriterlerine örnekler)..... | 23 |
| Tablo 7 (Referans gruplarının yaşa göre sınıflandırılmasına bir örnek)..... | 24 |
| Tablo 8 (Çalışmaya alınan testler ve referans kitlesinin dağılımı)..... | 39 |
| Tablo 9 (Alkale fosfataz için hazırlanan veri tablosu)..... | 47 |
| Tablo 10 (Alkale fosfataz (erkek) alt grupları)..... | 49 |
| Tablo 11 (Alkale fosfataz (erkek) için SPSS programında basit lineer regresyon uygulanması)..... | 49 |
| Tablo 12 Alkale fosfataz (erkek) yenilenmiş alt grupları..... | 51 |
| Tablo 13 (Alkale fosfataz (erkek 19 yaş ve üzeri)'in MedCalc 8.2 paket programı yardımıyla referans aralığının saptanması)..... | 52 |
| Tablo 14 (Alkale fosfataz (erkek)'in referans aralığı)..... | 53 |
| Tablo 15 (Alkale fosfataz (kadın)'in referans aralığı)..... | 54 |
| Tablo 16 (Total kolesterol (erkek)'ün referans aralığı)..... | 55 |
| Tablo 17 (Total kolesterol (kadın)'ün referans aralığı)..... | 56 |
| Tablo 18 (HDL-kolesterol (erkek)'ün referans aralığı)..... | 57 |
| Tablo 19 (HDL-kolesterol (kadın)'ün referans aralığı)..... | 58 |
| Tablo 20 (LDL- kolesterol (erkek)'ün referans aralığı)..... | 59 |
| Tablo 21 (LDL- kolesterol (kadın)'ün referans aralığı)..... | 59 |
| Tablo 22 (Trigliserit (erkek)'in referans aralığı)..... | 60 |

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tablo 23 | Trigliserit (kadın)'in referans aralığı..... | 61 |
| Tablo 24 | (Glukoz (erkek)'un referans aralığı)..... | 62 |
| Tablo 25 | (Glukoz (kadın)'un referans aralığı)..... | 62 |
| Tablo 26 | (Üre (erkek)'nin referans aralığı)..... | 63 |
| Tablo 27 | (Üre (kadın)'nin referans aralığı)..... | 64 |
| Tablo 28 | (Kreatinin (erkek)'in referans aralığı)..... | 65 |
| Tablo 29 | (Kreatinin (kadın)'in referans aralığı)..... | 65 |
| Tablo 30 | (Ürik asit (erkek)'in referans aralığı)..... | 66 |
| Tablo 31 | (Ürik asit (kadın)'in referans aralığı)..... | 66 |
| Tablo 32 | (Total protein (erkek)'in referans aralığı)..... | 67 |
| Tablo 33 | (Total protein (kadın)'in referans aralığı)..... | 67 |
| Tablo 34 | (Albumin (erkek)'in referans aralığı)..... | 68 |
| Tablo 35 | (Albumin (kadın)'in referans aralığı)..... | 69 |
| Tablo 36 | (Total bilirubin (erkek)'in referans aralığı)..... | 70 |
| Tablo 37 | (Total bilirubin (kadın)'in referans aralığı)..... | 70 |
| Tablo 38 | (Direkt bilirubin (erkek)'in referans aralığı)..... | 71 |
| Tablo 39 | (Direkt bilirubin (kadın)'in referans aralığı)..... | 71 |
| Tablo 40 | (Alanin transaminaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 72 |
| Tablo 41 | (Alanin transaminaz (kadın)'in referans aralığı)..... | 72 |
| Tablo 42 | (Aspartat transaminaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 73 |
| Tablo 43 | (Aspartat transaminaz (kadın)'in referans aralığı)..... | 73 |
| Tablo 44 | (Gamma-glutamil transferaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 74 |
| Tablo 45 | (Gamma-glutamil transferaz (kadın)'in referans aralığı)..... | 74 |
| Tablo 46 | (Laktat dehidrogenaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 75 |
| Tablo 47 | (Laktat dehidrogenaz (kadın)'in referans aralığı)..... | 76 |
| Tablo 48 | (Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 77 |
| Tablo 49 | (Kreatin kinaz (kadın)'in referans aralığı)..... | 77 |
| Tablo 50 | (Alkalin fosfataz (erkek)'in referans aralığının aşırı uç değerler atılmadan önceki ve sonraki referans aralıklarının karşılaştırılması)..... | 79 |
| Tablo 51 | (Üre (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları). Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 80 |

| | | |
|-----------------|--|----|
| Tablo 52 | (Üre (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 80 |
| Tablo 53 | (Kreatinin (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 81 |
| Tablo 54 | (Kreatinin (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 81 |
| Tablo 55 | (Ürik asit (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 82 |
| Tablo 56 | (Ürik asit (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 82 |
| Tablo 57 | (Total protein (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 83 |
| Tablo 58 | (Total protein (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 83 |
| Tablo 59 | (Albumin (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 84 |

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tablo 60 | (Albumin (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 84 |
| Tablo 61 | (Total kolesterol (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 85 |
| Tablo 62 | (Total kolesterol (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 85 |
| Tablo 63 | (Trigliserit (Erkek); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 86 |
| Tablo 64 | (Trigliserit (Kadın); (Bilgisayar Otomasyon Sistemi Olmayan Laboratuvarlarda kullanılabilmesi için Hesaplanan Referans Aralıkları).Kreatin kinaz (erkek)'in referans aralığı)..... | 86 |
| Tablo 65 | (Mahley İle bizim çalışmamızın lipit panelinin sonuçlarının karşılaştırılması)..... | 94 |