

T.C  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI



**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA  
HASTANESİ LABORATUVAR VERİLERİ KULLANILARAK  
KLİNİK BİYOKİMYA TESTLERİNİN REFERANS ARALIK  
ANALİZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bahar YAVUZ

**Danışman**

Prof. Dr. Abdullah ARPACI

**HATAY - 2018**

T.C  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA  
HASTANESİ LABORATUVAR VERİLERİ KULLANILARAK  
KLİNİK BİYOKİMYA TESTLERİNİN REFERANS ARALIK  
ANALİZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bahar YAVUZ

**Danışman**

Prof. Dr. Abdullah ARPACI

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 16823 nolu proje olarak desteklenmiştir.

**HATAY- 2018**

T.C  
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA  
HASTANESİ LABORATUVAR VERİLERİ KULLANILARAK  
KLİNİK BİYOKİMYA TESTLERİNİN REFERANS ARALIK  
ANALİZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bahar YAVUZ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 10/08/ 2018 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

**Tez Jürisi:** Jüri başkanı: Prof.Dr.Abdullah ARPACI  
Üye: Prof.Dr.Serap YALIN  
Üye: Yrd.Doç.Dr.Oğuzhan ÖZCAN

Bu tez, Enstitümüz Tıp Biyokimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmada, eğitim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle hem sosyal hayatta hem bilimsel alanda nasıl ilerlemem gerektiğini bir dost edasıyla gösteren, benden her türlü desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen sorunların çözümünde yardımlarıyla yol gösteren, kıymetli zaman ve emeklerini bana ayırıp harcayan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı aynı zamanda çok değerli tez hocam Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Anabilim Dalı'na girişimden itibaren bana yol gösterip, emeğini, bilgisini ve tecrübesini benden esirgemeyen, her zaman yakın ilgi ve bilimsel desteğini gördüğüm değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Oğuzcan ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca istatistiksel konularda yardımlarını sunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Arzu Baygül ve değerli arkadaşım İrem Yalçınkaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimime birlikte başladığım ve destekleriyle koşulsuz yanımda olan değerli arkadaşlarım Kübra Temel, Didem Duman ve Sümeyye Tutuk'a teşekkürlerimi sunarım.

Kalıcı dostluklar kurduğum ve birlikte güzel günler geçirdiğim tüm Biyokimya Anabilim Dalı çalışma arkadaşlarıma yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmayı destekleyen Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her türlü fedakârlığı yapan ve her zaman desteklerini yanımda hissettiren babam Selim Yavuz'a, annem Tülay Yavuz'a ve canım kardeşim Onurcan Yavuz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Anlayış ve desteğiyle hep yanımda olan hiçbir zaman sevgi, güven ve desteğini esirgemeyen Hakan Daş'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VIII
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	XI
ÖZET .....	XII
ABSTRACT.....	XIII
1.GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Referans ve Normal Değer Kavramları.....	4
2.1.1. Normal Değer .....	4
2.1.2. Referans Değer ve Referans Aralığının Tanımı .....	5
2.2. Referans Birey .....	7
2.2.1. Referans Bireyin Tanımı.....	7
2.2.2. Referans Bireylerin Seçilmesi .....	8
2.2.2.1.Direkt Örnekleme .....	9
2.2.2.2. İndirekt Örnekleme .....	11
2.2.2.3. Rastgele ve Rastgele Olmayan Yöntem.....	14
2.3. Referans Bireyleri Dışlama ve Hariç Tutma Kriterleri.....	14
2.3.1.Patofizyolojik Durumlar .....	15
2.3.2.Farmakolojik Olarak Aktif Maddelerin Alınması .....	15
2.3.3.Değişik Fizyolojik Durumlar .....	15
2.3.4. Diğer Faktörler.....	15

2.4. Referans Bireyleri Grublama .....	15
2.4.1. Yaş ve Cinsiyet .....	16
2.4.2. Genetik, Sosyo-Ekonomik ve Çevresel Kriterler .....	16
2.4.3. Biyolojik Kriterler.....	17
2.4.4. Diğer Faktörler.....	17
2.5. Birey Örneklerinin Toplanması ve Analitik Prosedür .....	17
2.5.1. Preanalitik faktörler .....	17
2.5.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması .....	18
2.5.1.2. Kan Örneklerinin Ayrılması .....	18
2.5.2. Analitik Faktörler.....	20
2.5.3. Postanalitik Evre .....	20
2.6. Referans Aralıklarının İstatistiksel Analizi.....	20
2.6.1. Referans Sınırların Saptanması.....	20
2.6.1.1. Parametrik Yöntemler.....	21
2.6.1.2. Nonparametrik Yöntem .....	22
2.6.2. Referans Aralık Tayininde Veri Sayısının Önemi .....	23
2.6.3. Dağılımın değerlendirilmesi .....	23
2.6.4. Aykırı Değerlerin Saptanması .....	24
2.6.4.1. Dixon Metodu .....	24
2.6.4.2. Horn Metodu.....	25
2.6.4.3.Box-Plot.....	25
2.7. Referans Kitlesinin Dağılım Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler .....	26
2.7.1. Kolmogorov-Smirnov (K-S) Testi.....	26
2.7.2. Shapiro-Wilk Testi.....	27
2.8. Referans aralıklarının alt grüplara ayrılması .....	27
2.8.1. MARS .....	27

2.9. Referans Aralıklarının Transfer Edilebilirliği .....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	29
3.1. Çalışma Grupları .....	29
3.2. Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi.....	29
3.3. Biyokimyasal Testlerin Metotları ve Çalışma Prensipleri .....	30
3.3.1. Hastanemizde Kullanılan Parametreler ve Yöntemler.....	30
3.3.1.1. Albumin .....	30
3.3.1.2. Alkalin Fosfataz .....	31
3.3.1.3. Alanin aminotransferaz .....	32
3.3.1.4. Aspartat aminotransferaz .....	32
3.3.1.5. BUN .....	33
3.3.1.6. Kreatin Kinaz .....	33
3.3.1.7. $\gamma$ -Glutamil Transferaz .....	34
3.3.1.8. Glikoz.....	34
3.3.1.9. Total Kolesterol .....	35
3.3.1.10. HDL-Kolesterol .....	36
3.3.1.11. Laktat Dehidrogenaz.....	37
3.3.1.12. Total Bilirubin.....	37
3.3.1.13. Direkt Bilirubin.....	38
3.3.1.14. Total Protein .....	38
3.3.1.15. Trigliserit .....	38
3.3.1.16. Ürik Asit .....	39
3.3.1.17. Kalsiyum.....	40
3.3.1.18. Kreatinin .....	40
3.4. Kullanılan Bilgisayar Programı ve İstatistiksel Yöntemler .....	41
4. BULGULAR.....	43

4.1. Normallik İncelemesi .....	43
4.2. Aykırı Değer İncelenmesi .....	48
4.3. Parametrelerin Dağılımı .....	50
4.4 Cinsiyete Göre Parametrelerin Karşılaştırılması.....	50
4.5. Yaş Gruplarının Belirlenmesi .....	52
4.6. MARS Analizi ile Edilen Yaş Grupları .....	52
4.7 Regresyon Analizi Anlamlılığına Göre Elde Edilen Yaş Grupları .....	55
4.7.1 Albumin Kadın Yaş Grupları.....	55
4.8. Referans Aralık .....	57
5. TARTIŞMA .....	61
6. SONUÇ .....	98
7. KAYNAKLAR .....	100
ÖZGEÇMİŞ .....	104



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1:Referans aralığı belirlemede kullanılan tanısai şema.....	7
Şekil 2.2: Referans bireylerin seçimi için iki tür: bir posteriori ve a priori seçimi.....	12
Şekil 2.3: Aykırı değerin Box-plot grafiği ile tespit edilmesi.....	26
Şekil 4.1 Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları.....	44
Şekil 4.2:Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı) .....	45
Şekil 4.3 Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı) .....	46
Şekil 4.4: Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı) .....	48
Şekil 4.5 Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı).....	48
Şekil 4.6 Aykırı değerin incelenmesinde Box-plot grafiği.....	49
Şekil 4.7 Erkek Albümin Yaş Grupları ve Kırılma Noktaları.....	52

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1:Referans Bireylerin Seçiminde Önemli Olan Dışlama Kriterleri.....	8
Çizelge 2.2:Referans Aralık Saptama Anket Formu .....	10
Çizelge 2.3:Referans Kitlesindeki Gruplaşmaya Yol Açan Faktörler.....	16
Çizelge 2.4:Preanalitik Biyolojik Faktörler .....	19
Çizelge 2.5:Preanalitik Metodolojik Faktörler .....	19
Çizelge 4.1:Shapiro-Wilk Analizi.....	43
Çizelge 4.2:Aşırı Uçlar Atılmadan Ve Atıldıktan Sonra Parametrelerdeki Veri Sayıları ...	49
Çizelge 4.3:Tüm Parametrelerin Veri Sayısı, Ortalama, Med Değerleri.....	50
Çizelge 4.4:Tüm Parametrelerin Cinsiyete Göre Veri Sayısı, Ortalama, Med Ve P Değeri	51
Çizelge 4.5:Mars Analizi İle Edilen Yaş Grupları.....	53
Çizelge 4.5:Mars Analizi İle Edilen Yaş Grupları(Devamı) .....	54
Çizelge 4.6:Regresyon Analizi İle Yeniden Oluşturulan Yaş Grupları.....	56
Çizelge 4.6:Regresyon Analizi İle Yeniden Oluşturulan Yaş Grupları(Devamı) .....	57
Çizelge 4.7:Elde Edilen Referans Aralık .....	58
Çizelge 4.7:Elde Edilen Referans Aralık (Devamı).....	59
Çizelge 4.7:Elde Edilen Referans Aralık (Devamı).....	60
Çizelge 5.1:Erkek Cinsiyette Albümin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	62
Çizelge 5.2:Kadın Cinsiyette Albümin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	66
Çizelge 5.3:Erkek Cinsiyette Glikoz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	67
Çizelge 5.4:Kadın Cinsiyette Glikoz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	68
Çizelge 5.5:Erkek Cinsiyette BUN Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	69
Çizelge 5.6:Kadın Cinsiyette BUN Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	70
Çizelge 5.7:Erkek Cinsiyette Kreatinin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	71
Çizelge 5.8:Kadın Cinsiyette Kreatinin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	72
Çizelge 5.9:Erkek Cinsiyette Ürik Asit Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	73
Çizelge 5.10:Kadın Cinsiyette Ürik Asit Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	74
Çizelge 5.11:Erkek Cinsiyette Alkalen Fosfataz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	75
Çizelge 5.12:Kadın Cinsiyette Alkalen Fosfataz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	76
Çizelge 5.13:Erkek Cinsiyette AST Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	77
Çizelge 5.14:Kadın Cinsiyette AST Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	78
Çizelge 5.15:Erkek Cinsiyette ALT Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	79
Çizelge 5.16:Kadın Cinsiyette ALT Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	80
Çizelge 5.17:Erkek Cinsiyette GGT Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	81
Çizelge 5.18:Kadın Cinsiyette GGT Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	82
Çizelge 5.19:Erkek Cinsiyette TBİL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	83
Çizelge 5.20:Kadın Cinsiyette TBİL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	84
Çizelge 5.21:Kadın Ve Erkek Cinsiyette DBİL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	85
Çizelge 5.22:Erkek Cinsiyette TKOL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	86
Çizelge 5.23:Kadın Cinsiyette TKOL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	87

Çizelge 5.24:Erkek Cinsiyette HDL-K Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	88
Çizelge 5.25:Kadın Cinsiyette HDL-K Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	89
Çizelge 5.26:Erkek Cinsiyette TRİG Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	90
Çizelge 5.27:Kadın Cinsiyette TRİG Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	91
Çizelge 5.28:Erkek Cinsiyette CK Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	92
Çizelge 5.29:Kadın Cinsiyette CK Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	93
Çizelge 5.30:Erkek Cinsiyette Ca Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	94
Çizelge 5.31:Kadın Cinsiyette Ca Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları.....	95
Çizelge 5.32:Erkek Cinsiyette LDH Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	96
Çizelge 5.33:Kadın Cinsiyette LDH Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları .....	97

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALB	: Albumin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CK	: Kreatin kinaz
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
DBİL	: Direkt bilirubin
GGT	: Gama-glutamiltransferaz
GLU	: Glukoz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL-K	: HDL-Kolesterol
IFCC	: Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu
KRE	: Kreatinin
K-S	: Kolmogorov-Simironov
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MARS	: Çok Değişkenli Uyumlu Regresyon Uzanımları Tekniği
MI	: Miyokard Enfarktüsü
SD	: Standart sapma
TBIL	: Total bilirubin
TKOL	: Total kolesterol
TPRO	: Total protein
TRİG	: Trigliserid
ÜA	: Ürik asit
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı

## ÖZET

### **Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvar Verileri Kullanılarak Klinik Biyokimya Testlerinin Referans Aralık Analizi**

Bölgemiz çeşitli uygarlıklara sahip bir bölgedir. Eti-Türkü yoğunluğunun bölgemizde Türkiye popülasyon ortalamasının çok üzerinde olması farklı bir referans aralığı olabilme ihtimalini de düşündürmektedir. Çalışmamızda MKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 01.01.2015 ve 31.12.2016 tarihleri arasında (2 yıl) sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgileri kullanılarak sağlıklı bireylerin 18 farklı kan biyokimya testlerinin sonuçlarının referans aralıklarını belirlemeyi; üretici firma tarafından ve literatürün (tietz) önerdiği referans aralıkları ile karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olup kullanılan test verileri posteriori olarak elde edilmiştir. Bu test sonuçları göz, kulak burun boğaz, ortopedi, nöroloji, dermatoloji, ile fizik tedavi ve rehabilitasyon, genel cerrahi, endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, pediatri, dahiliye, nefroloji, gastroenteroloji polikliniklerinde ayakta tedavi gören hastalara ait sonuçlardır. Yatan hastaların verileri, onkoloji servisi ve polikliniği, acil servis, yoğun bakım, hematoloji verileri değerlendirmeye alınmamıştır.

Total protein hariç diğer 17 parametrede total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, glikoz, ürik asit, BUN, total bilirubin, direkt bilirubin, albumin, gamma-glutamil transferaz, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, alkalen fosfataz, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz ve kalsiyum parametrelerinde cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Yaş gruplarının belirlenmesinde MARS analizinden elden edilen veriler regresyon analizi ile değerlendirildi. Total protein hariç; bütün testlerde yaş grupları ve cinsiyete göre referans aralıkları değişti( $p<0,05$ ). Sonuçlarımız CLSI ve IFCC'nin önerdiği gibi; popülasyonumuzun referans aralıklarını oluşturmamızın önemini vurgulamış oldu.

Çalışmamız 46.456 örneğin dahil olduğu, Shapiro-Wilk, Box-plot, Mann-Whitney U, MARS, ve Regresyon analizlerinin kombine kullanılarak oluşturulan referans aralık analizi yapan ülkemizdeki ilk çalışma özelliği taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hastane verileri, İndirekt yöntem, MARS Analizi, Referans aralığı

## ABSTRACT

### **Reference Interval Analysis of Clinical Biochemistry Tests Using Mustafa Kemal University Research and Practice Hospital Laboratory Data**

Our territory is a region with various civilizations. Turkey intensity of our region also suggests the possibility of a different reference range may be far above the average of Turkey's population. This study aimed to calculate the reference intervals of 18 tests in pediatrics via indirect method on test results performed at Mustafa Kemal University Health Practice and Research Hospital Clinical Biochemistry Laboratory by using hospital database information of patients who applied to polyclinic only once, between 01.01.2015 and 31.12.2016 (2 years) period and to compare these reference intervals with the reference intervals stated in literature provided by the manufacturer.

This study is a retrospective study and used A posteriori test data. The results of these tests are outpatient outcomes in eyes, otorhinolaryngology, orthopedics, neurology, dermatology, neurology, physical therapy and rehabilitation, general surgery, endocrinology, infectious diseases, pediatrics, internal medicine, nephrology, gastroenterology and outpatient clinics. The data of the inpatient, oncology and polyclinic, emergency outpatient clinic, intensive care, and hematology were not evaluated. The reference range was determined by gender differences.

In total of 17 parameters except total protein, total cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride, glucose, uric acid, BUN, total bilirubin, direct bilirubin, albumin, gamma-glutamyl transferase, alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, creatine kinase, lactate dehydrogenase and calcium There was a statistically significant difference between the sexes ( $p < 0.05$ ).

In the determination of age groups, the data deduced from the MARS analysis were evaluated by regression analysis. Albumin is a group of 3 years for single male in male, 4 for female, 4 for female, 1 for female, 4 for female, 9 for female, Creatine kinase, Direct Bilirubin,  $\gamma$ -Glutamyl transferase and LDH in two sexes, HDL cholesterol is the only age group in both sexes, Creatine is the male in the age group of 2, female is in the age group of 3, ALT is in the male, 4 is the female group, AST is male in the female group is 2 years, Total bilirubin was found in 3 male and 2 female in total, total cholesterol in male, 4 in female, 2 in female, 2 in female, 1 in female, 1 in male, 3 in female, 1 in female.

Our study has the first working feature in our country that includes the 46.456 sample, which is a combination of Shapiro-Wilk, Box-plot, Mann-Whitney U, MARS, and Regression analysis.

**Key words:** Hospital data, Indirect method, MARS analysis, Reference interval

## 1.GİRİŞ

Klinik laboratuvarlarda yapılan testler; hastalıkların tanısında, tedavi şeklinin seçiminde, kişilerin hastalıkla ilişkili durumunun değerlendirilmesinde, kullanılacak ilacın dozunda ve bazı durumlarda cerrahi işlemlerin karar aşamasında önemlidir (Aslan 2000).

Bazı laboratuvar testleri basit bir "evet" veya "hayır" cevabı sağlar. Bununla birlikte, diğer birçok test sayı veya değer olarak rapor edilir. Sayı olarak bildirilen laboratuvar test sonuçları kendi başına anlamlı değildir. Anlamları, referans değerlerle karşılaştırmadan gelir (Erişim tarihi: 30.04.2018 <https://labtestsonline.org>). Laboratuvar test sonuçlarının yorumlanması tıbbi laboratuvarlar için önemli bir konudur. Raporada verilen her bir kantitatif sonuç için uygun şekilde doğrulanmış referans aralıkları, muayene yapılarak alınan tıbbi kararı destekleyen ana kriterlerinden biridir (Henny ve ark 2016). Bu yüzden test sonuçlarından verimli bir şekilde yararlanabilmesi için, doğru ve güvenilir sonuçların, doğru ve güvenilir referans aralıklarıyla birlikte sunulması çok önemlidir (Çaycı ve ark 2015). Bu nedenle elimizdeki test sonuçlarının doğru ve uygun olarak yorumlanmasını sağlayacak referans aralıklar bulunmalıdır (Toprakçı 2000).

Popülasyondaki farklılıklar, beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, bölgeler arası farklılıklar, teknik donanım şartlarındaki farklılıklar, ırk, yaş ve cinsiyet gibi birçok faktörden dolayı laboratuvarların kendi referans aralıklarını hesaplamaları gerektiği belirtilse de çok az laboratuvar kendi referans aralıklarını oluşturmaktadır (Solberg HE 1987).

Referans aralığı, referans bireylerin oluşturduğu bir gruba dayanan laboratuvar testlerinin üst ve alt sınırlarını içeren bir değerler kümesidir. Referans aralıkları, sağlık hizmeti sağlayıcınızın test sonuçlarınızı karşılaştırdığı ve mevcut sağlık durumunuzu belirlediği değerleri sağlar (Erişim tarihi: 30.04.2018 <https://labtestsonline.org>). Referans değerleri elde etmek için referans bireylerden yararlanır.

Referans birey, iyi tanımlanmış kriterlere dayanarak test için seçilen bir kişidir (Geffre ve ark 2009). Klinik olarak inceleme altına alınan bireyden elde edilen değerlerin yorumlanması için karşılaştırma değerlerine ihtiyaç duyulur. Karşılaştırma için uygun bireyler seçilir ve bireylerin özellikleri açık bir şekilde tanımlanmalıdır. Numune toplama koşulları ile birlikte yaş ve cinsiyetleri veya belli bir hastalığı olup olmadığı açıklanmalıdır (Horowitz 2012).

Referans bireylerinin seçimi direkt veya indirekt olabilir. Direkt yöntemde, belirlenmiş kriterlere göre hazırlanan anket formları ile sağlıklı olarak belirtilmiş bireylerin analizleri yapılır. İndirekt yöntemde, laboratuvara başvuran hastalardan elde edilen sonuçlar kullanılarak referans aralıklar hesaplanır. Bu yöntem bir veri tabanını kullanarak ve geriye dönük olarak referans aralıklarını tespit eder (Zierk J ve ark 2013).

Referans aralık oluşturulması yüksek maliyetli, zaman alıcı ve zorlayıcı bir çalışmadır. Bu nedenle laboratuvarlar analizör firmaların kendi cihazları için tanımladığı referans aralıkları ya da Tietz'de belirtilen referans aralıkları kullanmaktadırlar (Ritchie ve Palomaki 2004). Referans aralıklarının belirlenmesi, CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute; Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü) ve IFCC (International Federation of Clinical Chemistry; Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu) önerilerine göre yapılmaktadır (IFCC 1987, CLSI 2008). Gerek IFCC ve CLSI'nin ilgili dökümanlarında belirtilen gerekse ISO 15189 Tıbbi Laboratuvarlar: Kalite ve Yeterlilik için Özel Şartlar Standardının referans aralıklarıyla ilişkili 5.5.5. maddesinde, her laboratuvarın popülasyonuna uygun kendi referans aralığını oluşturmasını veya mevcut kullandığı değerlerin geçerliliğini kanıtlamasını önermektedir (Örkmez 2013).

Referans aralıklarının saptanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Laboratuvarlarda referans aralıklar, parametrik ve nonparametrik yöntemlerle hesaplanabilmesine ilave olarak, klinik laboratuvarlarda başvuran kişilerin sonuçlarından da hesaplama gerçekleştirilebilir (Enli ve ark 2003, Horn ve Pesce 2003).

Bu çalışmanın amacı; bölgemiz'de Eti-Türkü yoğunluğunun Türkiye popülasyon ortalamasının çok üzerinde olması farklı bir referans aralığı olabilme ihtimalini de düşündürmektedir. Biz de Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 01.01.2015 ve 31.12.2016 tarihleri arasında (2 yıl) sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgilerini kullanarak; total kolesterol (TKOL), HDLkolesterol (HDL-K), trigliserit (TRİG), glikoz (GLU), ürik asit (ÜA), BUN, total protein (TPRO), total bilirubin (TBİL), direkt bilirubin (DBİL), albumin (ALB), gamma-glutamil transferaz (GGT), alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kalsiyum (Ca) olmak üzere sağlıklı bireylerin 18 farklı kan biyokimya testlerinin sonuçlarının referans aralıklarını belirlemeyi ve üretici firma



tarafından tanımlanmış ve Tietz'de bulunan referans aralıkları ile karşılaştırılmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Referans ve Normal Değer Kavramları

Klinisyenler klinik laboratuvarlardan elde edilen test sonuçlarını referans değerleri ve aralıkları ile karşılaştırarak yorumlarlar (İlçöl ve ark 2006). Referans değerlerin amacı, klinik ortamda elde edilen laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasına zemin hazırlamaktır (Solberg 2004). Bu görevi yerine getirmek için, klinik sonuçlar referans değerlerle karşılaştırılabilir olmalıdır.

Sağlıklı bireylerden elde edilen referans değerler, klinik laboratuvar bilimlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu değerlere önceleri 'normal değer' deniyordu. Fakat sağlık göreceli bir kavram ve tanımı kolay değildir (Solberg 2004). Kişinin hangi sağlık durumlarında normal olduğunu belirlemek zor bir işlemdir (Örkmez 2013). Bu nedenle “normal değer” ve “referans değer” kavramı iyi tanımlanmalıdır.

#### 2.1.1. 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 (Kalafat 2008). Normal terim, çeşitli ve farklı anlamlar aldığı için bu terimin çok belirsiz olduğu kabul edildi. Normalin epidemiyolojik tanımı şöyledir: “Eğer bir değer normal aralıkta değilse o değer anormal, seyrek veya atipiktir”. Çelişkili olarak, normal klinik tanım, normalin sağlıklı veya zararsız olduğu anlamına gelir (Arseneau 2014). Referans değer hesaplanırken ve yorumlanırken bu tanımların tümü farklı etkilere sahiptir ve bu sebeplerden dolayı İskandinav araştırma grubu 1970'lerin başında "referans değerler" deyimini üretmiştir (Arseneau 2014).

Normal terimini açıklamak için bazı tanımlamalar yapılmıştır:

Şahsın kendi normali: Belirtilen şahsın sağlıklı döneminde elde edilmiş değer.

Optimum sağlık kondisyonundaki şahıslardan elde edilmiş verilere dayanan değerler.

Cohort (eş grupları) normalleri: Hastanın grubunu temsil eden sağlıklı toplumdaki elde edilmiş değerler.

Genel toplum normalleri: Hastanın geldiği toplumun tüm fertlerini temsil eden gruptan elde edilmiş normaller.

Normal terimi oldukça göreceli bir kavramı ifade etmektedir ve "normal" olanın doğru olarak tanımlanması zor bir görevdir ve büyük bir sorumluluk taşır (Daly 2014). Bu nedenlerden dolayı, yirmi yıl sonra Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC) uzman paneli, referans değer teorisi üzerine ilk resmi IFCC belgesini yayınladı (Solberg 1986,1987).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), sağlığı "yalnızca hastalık veya zayıflığın olmaması değil, fiziksel, zihinsel ve sosyal refahın tamamlandığı bir durum" olarak tanımlamaktadır. (DSÖ 1948). Kimin sağlıklı ve kimin olmadığı ile ilgili karar, referans aralık çalışmalarına temel oluşturacak uygun bir popülasyon seçerken dikkate alınması gereken önemli bir konudur (Waal-Miller 2015). Klinisyen için laboratuvar verilerini yorumlamada bir kıyaslama teşkil etmesi ve normal kelimesinin oldukça göreceli bir kavramı ifade etmesi nedeniyle "normal değer" yerine "referans değer" terimi benimsenmiştir (Kanmaz-Özer 2013).

### **2.1.2. Referans Değer ve Referans Aralığının Tanımı**

Referans değerleri kavramı 1960'lı yılların sonlarında Grasbeck ve Saris tarafından ayırıcı özellikleri iyi bir şekilde ortaya konulmuş bireylerin oluşturduğu gruplarda, kan analitleri konsantrasyonlarındaki dalgalanmaları tanımlamak için başlatılmıştır (Huma ve Waheed 2013). Daha sonra ulusal düzeyde birçok toplumun (Fransız ve İspanyol) çalışmalarının yanı sıra, özellikle Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu'nda ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından 1980'lerde geliştirilmiş ve tamamlanmıştır (Henny J 2016). Referans değerler, bireylerin ve toplumların sağlık durumlarını değerlendirmek, hastalık riski altındaki kişileri belirlemek, klinik tıpta karar vermede yardımcı olmak ve çeşitli bilimsel amaçlarla kullanılabilirler (Solberg 2004, Banu Hızlı 2006).

IFCC referans değerler terimini, "belirli seçim kriterlerinde 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 önermiştir. CLSI C28-A3

dökümanında geçen son tanımlamalar, önceki IFCC dökümanlarından biraz farklıdır, fakat terimler arasındaki ilişkinin tümü aynıdır (Henny J 2016, Grossi 2005, CLSI 2016).

Gözlenen değerler, bir testin gözlemlenmesi veya ölçülmesiyle elde edilen bir analitin değeri, referans değerleri, referans dağılımı, referans sınırı veya referans aralığı ile karşılaştırılarak tıbbi karar vermek için kullanılan sayısal değerdir (Henny J 2016). Kullanılan terimleri kısaca tanımlamak gerekirse;

Referans birey, iyi tanımlanmış kriterlere göre test edilmek için seçilen bir kişidir (Ceriotti ve ark 2009).

Referans popülasyon, tüm referans bireylerden oluşan bir gruptur (Henny J 2016).

Referans örnek bir grup, referans popülasyonu temsil etmek için seçilmiş yeterli sayıdaki kişidir.

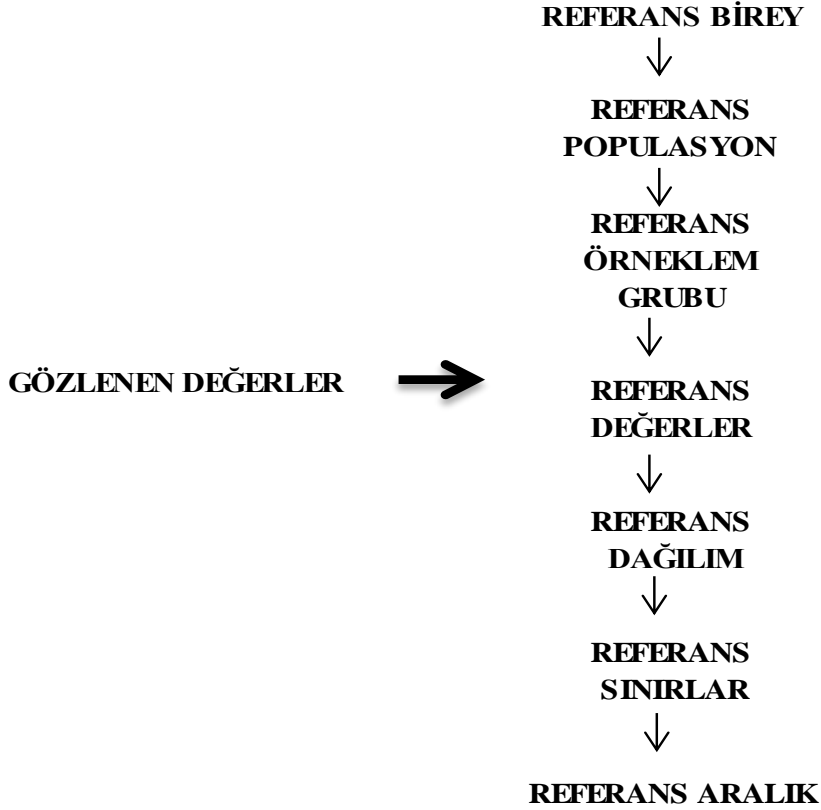
Referans dağılımı (Şekil 2.1), referans değerlerin istatistiksel dağılımıdır (Henny J 2016).

Referans limitleri, belirli bir sağlık durumu hakkında tanımlayıcıdır ve bazen iyi tanımlanmış durumlarda karar sınırları olarak kullanılabilir (Henny J 2016). Referans dağılımından türetilen ve tanımlayıcı amaçlar için kullanılan bir değerdir (Henny J 2016). Gözlemlenen bir değeri (hastanın bir sonucu), iyi tanımlanmış bu gruplardan elde edilen referans veriyle karşılaştırmak için kullanılırlar (Henny J 2016).

Referans aralığı, referans bireylerin popülasyonlarından elde edilen değerlerin dağılımında belirtilen aralıktır. Bu genel olarak nüfusun % 95'ine karşılık gelen ve medyan ortalanmış bir aralık olarak tanımlanır (Henny J 2016). Geleneksel olarak, bir referans aralığı, CLSI kılavuzunda önerildiği üzere, 2.5 ve 97.5 yüzdeleri tarafından tanımlanan merkezi % 95 ölçüm aralığı kullanılarak oluşturulmuştur (CLSI 2016, Daly 2014) .

Referans değerler referans bireylerden elde edilir. Referans bireylerden oluşan gruplar da referans gruplar olarak adlandırılır. Her grupta yer alacak bireyin yaş, cinsiyet, sağlık ve hastalık türü gibi hangi kriterlere göre seçileceği belirlenir. Belirlenmiş standartlar ve kriterlere göre örnekler toplanır, işlenir ve analiz edilir. Referans gruplardan bu şekilde referans değerler elde edilir. Her referans değer, hangi değerler arasında olması gerektiğini gösteren referans aralık sınırları hesaplanır (Horn ve Pesce 2003). Elde edilen değerler belirli bir dağılımı (referans dağılımı) ele alır ve uygun istatistiksel yöntemlerle analiz ederek referans sınırlar hesaplanabilir. Bu durumda alt ve üst sınırların

içine aldığı kesim dağılımın belli bir yüzdesini ifade edecektir. Geleneksel olarak, bu sınırlar ölçülen değerlerin % 95'ini içerecek şekilde ayarlanmıştır (Ceriotti ve ark 2009).



Şekil 2. 2Referans aralığı belirlemede kullanılan tanısal şema (Henny J 2016).

## 2.2. Referans Birey

### 2.2.1. Referans Bireyin Tanımı

Referans birey iyi belirlenmiş kriterler temelinde referans aralık çalışması için seçilen kişidir. Referans kişilerin genellikle "sağlıklı" oldukları varsayılır; fakat sağlık kesin ölçülebilir bir tanımdan yoksundur. Bu nedenle, referans bireyler, "iyi tanımlanmış kriterler", yani sağlığa yakın olanı dahil etme ve hariç tutma kriterleri kullanılarak seçilir. İnceleme ve dışlama ölçütleri, çalışmanın amaçlarına göre tam olarak tanımlanmalıdır. Fakat bu ölçütler bir çalışmadan diğerine farklılık gösterebilir. Verilen kriterlere göre

seçilen bireylerden belirlenen referans değerler yalnızca benzer bireylere, yani sadece aynı kriterleri yerine getiren bireylere uygulanacaktır (Geffre ve ark 2009).

### 2.2.2. Referans Bireylerin Seçilmesi

Referans bireylerin seçilmesi, referans aralık belirlemenin ilk adımı ve çoğunlukla en zor olanıdır (Arseneau 2014). "İyi sağlık durumu" tanımının oluşturulması özellikle zordur ve çok sayıda koşulun yerine getirildiğini varsaymaktadır. Bu nedenlerle referans bireyler seçilirken önce seçim kriterleri tanımlanmalı, ardından gerektiği durumlarda seçilen bireyler homojen alt gruplarda tabakalandırılmalıdır (CLSI 2008, Örkmez 2013). Bireylerin sağlık durumunun belirlenmesinde kullanılan kriterler, çalışmaya dâhil etme ve çalışmadan dışlama kriterleri olarak nitelendirilir (Kanmaz Özer 2013). Çizelge 2.1'de referans bireylerin seçiminde önemli olan dışlama kriterleri verilmiştir.

**Çizelge 2.1:** Referans bireylerin seçiminde önemli olan dışlama kriterleri

<b>Alkol alımı</b>	<b>Yakın zamanda hastalık hikayesi</b>
<b>Kan donoru olma</b>	<b>Laktasyon</b>
<b>Anormal kan basıncı</b>	<b>Obesite</b>
<b>İlaç bağımlılığı</b>	<b>Oral kontraseptif kullanımı</b>
<b>Gebelik</b>	<b>Yakın zamanda ameliyat hikayesi</b>
<b>İlaç kullanımı</b>	<b>Sigara kullanımı</b>
<b>Çevresel faktörler</b>	<b>Genetik faktörler</b>
<b>Hastanede yatma</b>	<b>Yakın zamanda transfüzyon hikayesi</b>
<b>Açlık ve tokluk durumu</b>	<b>Gereksiz fazla vitamin alımı</b>

Bu kriterler IFCC ve CLSI tarafından önerilen ve ilgili dökümanlarında belirtilen dışlama kriterleridir (Balcı 2006).

Referans popülasyonundan belirli kriterler kullanılarak seçilmiş bireylerden oluşturulan kitleye, örnek referans kitlesi denilir. Bu bireylerin nasıl seçileceği konusunda çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bunları genel olarak direk ve indirek örneklendirme olmak üzere ikiye ayırabiliriz (Balcı 2006).

IFCC ve CLSI referans değerlerin hesaplanmasında referans bireylerin direkt yöntemle seçilmelerini önermektedir. Fakat direkt yöntem masraflı ve pratikte uygulaması zor olduğu için başka yollar da önerilmektedir. Bu yollar; (Laleli 2003, CLSI 2016)

- Direkt
- İndirekt
- Test Öncesi Örneklem (Priori)
- Test Sonrası Örneklem (Posteriori)
- Rastgele - Rastgele Olmayan

### **2.2.2.1.Direkt Örneklem**

Belirli bir kriter kullanılarak genel bir popülasyondan bilinen sağlıklı kişilerin seçilmesini içerir. Bu yöntemde anket formu kullanılır ve bu form doldurulup seçilen bireylerin analizleri yapılır (Sikaris ve ark 2005). Çizelge 2.2' de CLSI C28-A standartlarına göre, örnek anket formundan yararlanılarak hazırlanan anket formu görülmektedir (CLSI 2008).

Bireylerin priori (prospektif) seçimi sağlıklı referans bireylerin seçiminden önce dahil edilme ve hariç tutma kriterlerinin belirlenmesi, böylece genel popülasyondan örnek popülasyonun oluşturulması esasına dayanır (<https://www.asvcp.org> Erişim tarihi: 07.05.2018). Literatürden daha fazla veri elde edildiğinde, bu tür bir seçim büyük oranda desteklenecektir. Analiz yöntemi ile ilgili bilgiler çok sayıda ve çok iyi biliniyorsa bu yöntem tercih edilir (İlçöl ve Aslan 2004, Enli ve ark 2003).

Posteriori yöntem sağlıklı referans bireylerin seçilmesi ve test edilmesinden sonra dahil edilme ve hariç tutma kriterlerinin bulunduğu bir yöntemdir. Bu yöntem, genellikle yeni bir analit veya laboratuvar testi hakkında sınırlı bilgi olduğunda ve biyolojik veya preanalitik faktörlerin analit miktarlarını nasıl etkilediği bilinmediğinde kullanılır (Erişim tarihi: 07.05.2018 <https://www.asvcp.org/pubs>). Posteriori seçim, ideal olarak büyük rasgele örneklem gruplarından, dışlama ve bölümlenme kriterlerinin incelenmesi için idealdir. Çünkü bu örneklem grupları genel nüfusun ana unsurlarını temsil etmektedir (örneğin, kırsal veya kentsel çevre, sosyo-ekonomik sınıflar, etnik gruplar, vb.) (Laleli 2003).

Çizelge 2.2:Referans aralık saptama anket formu (İlçöl ve Aslan 2004)

TÜM BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR VE SİZİN KAN ÖRNEĞİNİZDEN ELDE EDİLEN SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILACAKTIR.

ÖRNEK NO:                      ÖRNEK ALINDIĞI SAAT:                      (LABORATUVAR TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR)

İSİM (ADI,SOYADI):                      MEDENİ HALİ:                      MESLEK:                      TELEFON:

YAŞ: (YIL)                      CİNSİYET:                      İRK:                      BOY: (m) (cm)                      AĞIRLIK: (kg)

KENDİNİZİ SAĞLIKLI HİSSEDİYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

DÜZENLİ OLARAK EGZERSİZ YAPIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EVET İSE NE KADAR SIKLIKTA? (SAAT/HAFTA)

AKTİVİTENİN DERECESESİ?                      (HAFİF) 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (AĞIR)

SON ZAMANLARDA HİÇ RAHATSIZLANDINIZ MI?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE ZAMAN?                      VE NEDEN?

REÇETE EDİLMİŞ İLAÇ ALIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      SÜRESİ:

EN SON İLAÇ NE ZAMAN ALDINIZ?                      ADI:

VİTAMİN İLACI ALIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?

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

EĞER EVET İSE NE?                      SÜRESİ:

SİGARA KULLANIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE ŞEKİLDE?                      NE KADAR?                      SÜRESİ:

ÖZEL DİYET UYGULUYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE LÜTFEN TANIMLAYINIZ                      SÜRESİ:

HANGİ TİP TUZ KULLANIYORSUNUZ (İYOTLU-İYOTSUZ)

ALKOL KULLANMA ALIŞKANLIĞINIZ VAR MI?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE ŞEKİLDE?                      HANGİ SIKLIKTA?                      SÜRESİ:

EN SON ALKOL NE ZAMAN ALDINIZ?

BİR DOKTOR KONTROLÜ ALTINDA MİSİNİZ?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NEDEN?

RAHATLATICI İLAÇ KULLANIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

EVET İSE NE?                      HANGİ SIKLIKTA?                      SÜRESİ:

SON ZAMANLARDA HASTANEYE YATTINIZ MI?                      (E)                      (H)

NE ZAMAN?                      NEDEN?

AİLENİZDE GEÇİRİLMİŞ BİR HASTALIK VAR MI?                      (E)                      (H)

EĞER VAR İSE TANIMLAYIN:

SON GÜNLERDE ASPİRİN YADA AĞRI KESİCİ ALDINIZ MI?                      (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      NE ZAMAN?

SON GÜNLERDE SOĞUK ALGINLIĞI VE ALLERJİ TEDAVİSİ GÖRDÜNÜZ MÜ? (E)                      (H)

EĞER EVET İSE NE?                      NE ZAMAN?

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

EĞER EVET İSE NE?                      NE ZAMAN?

DİYET HAPI KULLANIYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)                      SÜRESİ:

KADINLAR İÇİN:

ADET GÖRÜYOR MUSUNUZ? (E) (H) EĞER EVET İSE, EN SON ADET TARİHİNİZ NEDİR?

EĞER HAYIR İSE, HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ ALIYOR MUSUNUZ? (E)                      (H)

EĞER VARSA, BEBEĞİNİZİ EMZİRİYOR MUSUNUZ?                      (E)                      (H)

HAMİLE MİSİNİZ? (E) (H) EĞER EVET İSE, TAHMİNİ DOĞUM TARİHİNİZ NEDİR?

ORAL KONTRASEPTİF KULLANIYOR MUSUNUZ? (E) (H) EĞER EVET İSE HANGİSİ?



Buradan da anlaşılacağı gibi priori yöntem ileriye dönük bir ayıklama, posteriori yöntem geriye dönük bir ayıklamadır (<https://www.clinicalkey.com> Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018. Erişim tarihi: 05.05.2018).

Her iki seçim türü için de, örnek grupların boyutu, dışlama ölçütlerinin doğasına ve uygulanacak bölümlene ölçütlerinin sayısına göre belirlenir. Posteriori seçimi, sağlıklı bireylerden referans değerlerin üretilmesi için daha uygundur, ancak priori seçimi tüm durumlara uygulanabilir (Laleli 2003).

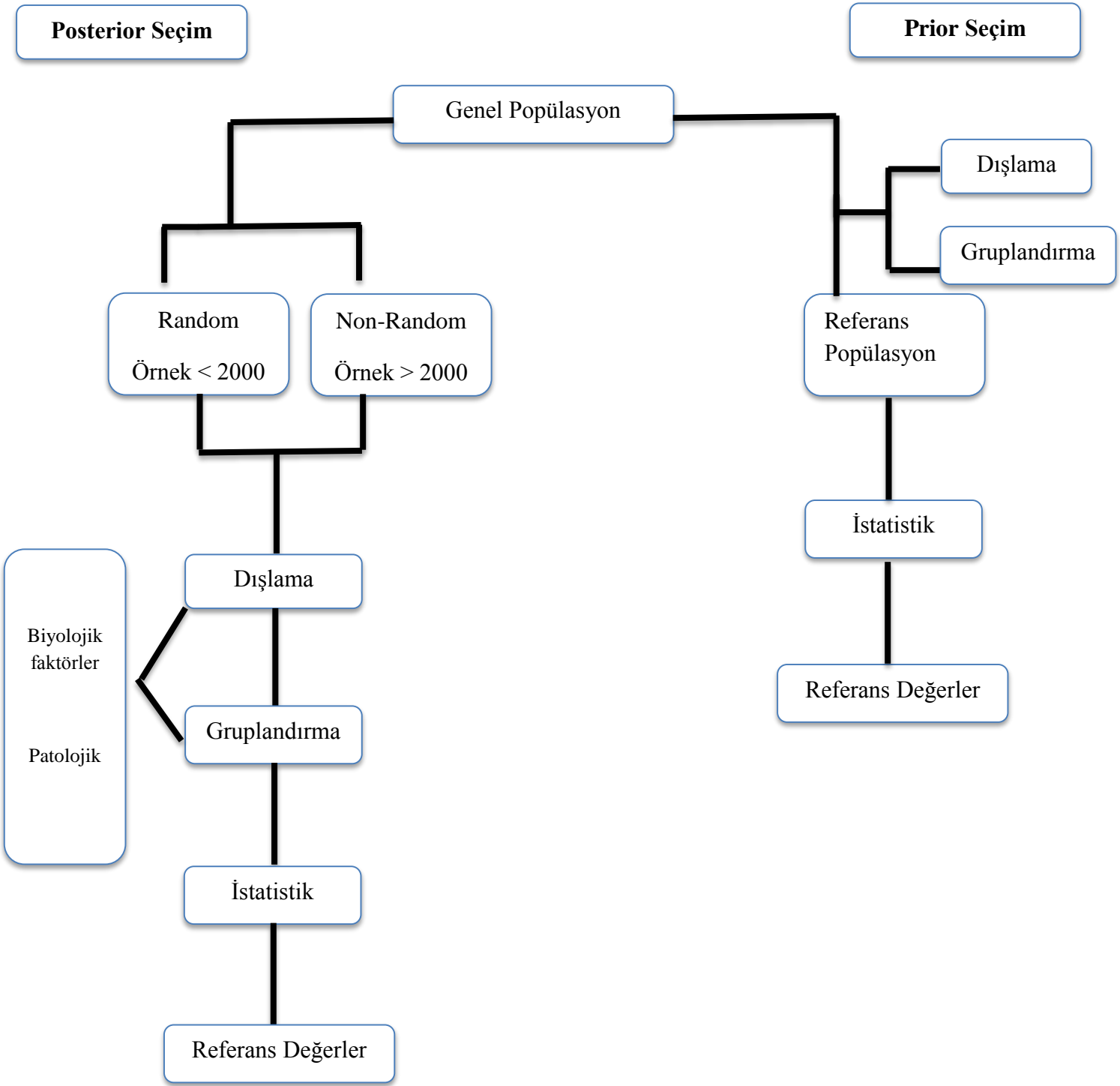
#### **2.2.2.2. İndirekt Örneklemeye**

İndirekt örneklemeye tekniği (Şekil 2.2), hem sağlıklı hem de hastalıklı bireylerden oluşan büyük veri tabanlarına dayanır (örneğin hastane kayıtları gibi) (Solberg 1987). Referans aralığının indirekt olarak belirlenmesi, olabildiğince verimli olarak, sağlıklı bireylerden sağlıklı olanları ayıran matematiksel yöntemlere dayanmaktadır. Ortaya çıkan veriler, daha sonra referans aralığı tahmin etmek için kullanılır. Dağılımların büyük çarpıklığı ve/veya basıklığı olduğunda bu yaklaşım daha az güvenilirdir (Ferre-Masferrer 1999). Uygun yazılım ile, ucuz ve nispeten hızlı bir prosedür olarak uygulanır.

İndirekt örneklemeye yoluyla veri toplanmasında da uyulması gereken bazı hususlar vardır (Kanmaz 2013).

Bunları şöyle sıralayabiliriz;

- 1.** Örneklerin dağılımı, referans toplumun bir parçası olmalıdır.
- 2.** Referans dağılımı örneği tek tepeye sahip olmalıdır, ancak yatık bir dağılım olabilir. Dağılımın içinde homojeniteyi bozacak gruplaşmalar olmamalıdır.
- 3.** Verilerin yoğunlaştığı bölge, dağılımın tepesine (mod) uymalıdır. Tepeden uzak bölgede ki birikmeler büyük olasılıkla hastalıkla ilişkili verilerdir.
- 4.** Total dağılım ile örnek dağılımın tepe değerleri birbirlerine yakın olmalıdır. Çalışma planlama aşamasında iki tepeli ya da çoklu tepe içeren dağılıma neden olabilecek gruplamalar planlanmalıdır.



**Şekil 2. 3:** Referans bireylerin seçimi için iki tür: bir posteriori ve a priori seçimi (Solberg 1987).

İndirekt yöntem, direkt yöntem ile karşılaştırıldığında uygulaması daha kolaydır, göreceli olarak basit ve nispeten ucuzdur. Fakat veri tabanında mevcut olan sağlıklı bireylerin değerleri sayıca fazla olabilir. Bu nedenlerle hangi bölümlere başvuran hastaların sonuçlarının alınacağı büyük önem arz etmektedir (Balcı 2006). Ayrıca verilerin

dağılımında bimodal görünüm mevcut ise, mutlaka hasta tanısı ve demografisi kullanılarak oluşabilecek gruplaşmalar engellenmelidir. Sonuç olarak her iki yolla da örnekleme yapılabilir ve bunlara göre seçilen referans bireyleri de farklı istatistiksel metotlarla değerlendirilebilir. Veri seçimi ne kadar dikkatli yapılırsa daha sonraki basamaklarda, dağılımlarda gruplaşma ya da uç değerler ile o kadar az karşılaşılır (Balcı 2006).

Referans aralığın saptanmasında önerilen protokol şu şekildedir (Henny ve Vassault 2016, Dalgıç 2011) :

- 1-** Biyolojik ve analitik varyasyonların faktörleri listelenir.
- 2-** Potansiyel referans bireylerden referans toplumuna seçilmeyi veya referans toplumundan dışlanmayı belirleyecek olan kriterleri saptamak için uygun sorular ve bölümlene kriterleri oluşturulur.
- 3-** Yazılı bir izin formu hazırlanır ve seçilen bireyler tarafından imzalanılır.
- 4-** Anket verilerine dayalı potansiyel referans bireyler kategorize edilir.
- 5-** Önceden belirlenmiş dışlama kriterlerine göre belirlenen bireyler referans örnek grubundan çıkarılır.
- 6-** İstenen özelliklere sahip yeterli sayıda referans bireyine karar verilir.
- 7-** Seçilen referans bireyler hazırlanır, biyolojik örnekler belirlenmiş koşullarda toplanır.
- 8-** Örnekler toplanır ve işlenir. Belirlenmiş analitik metodlara göre referans değerleri elde edilir.
- 9-** Referans değerleri kontrol edilir. Verilerin dağılımını değerlendirmek için bir histogram oluşturulur.
- 10-** Olası veri hataları ve/veya aşırı uç değerler saptanır:
  - Parametrik olmayan yöntemlere göre D/R kuralına göre belirlenir,
  - Parametrik yöntemlere göre aritmetik ortalamanın  $\pm 3$  standart sapma sınırları dışındaki değerlerdir.
- 11-** Verilerin histogramları hazırlanır, dağılımları incelenir ve gerekirse bu veriler alt gruplara ayrılır.
- 12-** Referans aralık hesaplama yöntemi seçilir:
  - CLSI önerilerine göre hesaplama parametrik olmayan yöntemlerle yapılır.
  - IFCC önerilerine göre ise verilerin dağılımı değerlendirilerek hesaplama yöntemine karar verilir:
    - a.** Verilerin dağılımı normal dağılıma uyuyorsa parametrik yöntem seçilir,

b. Verilerin dağılımı normal dağılıma uymuyorsa verilerin logaritmik transformasyonu yapılır ve tekrar değerlendirilir. Transformasyondan sonra dağılımı normal dağılıma uyanlara parametrik yöntem uygulanır ve geri transformasyon yapılarak referans sınırları hesaplanır. Veri transformasyonu sonrası dağılımı normal dağılıma yine uymuyorsa parametrik olmayan yöntemle hesaplamalar yapılır.

**13-** Takip edilen tüm adımları ve prosedürleri belgelenir.

### **2.2.2.3. Rastgele ve Rastgele Olmayan Yöntem**

Rastgele olan yöntemde grup üyelerinin hepsinin, referans grubun kriterlerini sağladığı düşünülerek örnekler toplanır ve analiz edilir. Her bireye eşit seçilme şansı veren bir işlemdir (Kalafat 2008). Elde edilen veriler istatistiksel analiz ile değerlendirilir, referans aralıklar hesaplanır (Güngören 2008). Fakat böyle bir çalışmanın uygulamaya geçirilmesi zordur.

Rastgele olmayan yöntemde seçilen popülasyondan grup oluşturmak için bireylerin önceden hangi kriterleri sağladığı saptanır. Bireylere eşit olmayan seçilme şansı veren bir işlemdir. Rastgele olmayan örnekleme çoğunlukla uygulanan yöntemdir (Polat 2014).

### **2.3. Referans Bireyleri Dışlama ve Hariç Tutma Kriterleri**

Bireylerin sağlık durumunun belirlenmesinde kullanılan kriterler, çalışmaya dâhil etme ve çalışmadan dışlama kriterleri olarak nitelendirilir (<http://dx.doi.org/> Erişim tarihi:06.05.2018).

Birçok faktör biyolojik çeşitliliğe katkıda bulunur ve referans bireylerin dışlanması veya bölünmesini gerektirebilir. Dahası referans değerlerin kullanımı, uygulanacak dışlama kriterlerini belirleyecektir. Bu nedenle, referans değerlerin amaçlanan kullanımlarına bağlı olarak, hariç tutma ölçütlerinin bir kısmı veya tamamı uygulanmalıdır (Kanmaz-Özer 2013).

### **2.3.1.Patofizyolojik Durumlar**

Sistemik hastalıklar ve böbrek yetmezliği, konjestif kalp hastalığı, kronik solunum yolu hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve beslenme bozuklukları gibi patofizyolojik bozukluklara sahip bireyler, klinik muayene sırasında, ve/veya anket ile dışlanmalıdır (Kanmaz-Özer 2013).

### **2.3.2.Farmakolojik Olarak Aktif Maddelerin Alınması**

Hastalıkların tedavisi için alınan takviye gıdalar veya uyuşturucu gibi ajan alan bireyler, istisnaya tabi tutulmalıdır. Bu maddeler bireylerin metabolizmasını etkileyebilir, kan ve idrar değerlerini değiştirebilir (Solberg 1987).

### **2.3.3.Değişik Fizyolojik Durumlar**

Aşağıdaki kategorilerden herhangi birine girerse bireyler hariç tutulmalıdır:

- Gebelik (önemli hormonal, metabolik ve fizyolojik değişikliklere neden olabilir),
- Egzersiz veya fiziksel egzersiz (ergenlerde dehidrasyon, doku hasarı ve ergenlik çağındaki erteleme gibi kısa süreli veya uzun vadeli etkilere neden olabilir),
- Şiddetli stres ve depresyon gibi psikolojik ve zihinsel bozukluklar (hormonal ve metabolik dengesizlikler eşlik edebilir).

Kan alımından önce gıda alımı, serum bileşenlerinin konsantrasyonlarını değiştirebilir (Kanmaz-Özer 2013).

### **2.3.4. Diğer Faktörler**

Obezite, hipertansiyon veya henüz belirlenemeyen diğer faktörler, kişinin belirli hastalıklar için risk altında olduğunu gösterebilir (Solberg 1987).

## **2.4. Referans Bireyleri Gruplama**

Referans gruplarının bölünmesi (Çizelge 2.3), ölçülen miktarlara ve referans değerlerin amaçlanan kullanım şekillerine göre farklılık gösterebilir. Alt sınıflandırma,

konum veya dağılımda önemli farklılıklar gösteren referans değerlerle sınırlandırılmalıdır. Bireyleri seçerken, analit konsantrasyonunu etkileyebilecek tüm değişkenleri hesaba katmak gerekir: cinsiyet, yaş, çevre, yaşam biçimi, etnik yapı, vb. Bütün bu biyolojik özellikler bölümlenme kriterleri olarak kullanılabilir (Ceriotti ve ark 2009).

**Çizelge 2.3:** Referans kitlesindeki gruplaşmaya yol açan faktörler (Kalafat 2008).

<b>Referans Kitlesinde Gruplaşmaya Yol Açan Faktörler</b>	
<b>Yaş</b>	<b>Kan Grubu</b>
<b>Cinsiyet</b>	<b>İrk</b>
<b>Egzersiz</b>	<b>Gebelik</b>
<b>Diyet</b>	<b>Menstrüel Siklus</b>
<b>Örnek alım saati</b>	<b>Tütün Kullanımı</b>
<b>Coğrafi yerleşim</b>	

#### **2.4.1. Yaş ve Cinsiyet**

Yaş, illede eşit aralıklarla kategorize edilmemelidir. Yaş aralıkları, ölçülen miktarda yaş ile olan değişiklik dikkate alınarak seçilmelidir, ergenlik ve menopoz gibi dönemlerde özellikle küçük olmalıdırlar. Kemik yaşı, boy ve kütle, çocukları kategorize etmek için gerçek yaştan daha iyi göstergelerdir. İdeal vücut kütlelerinden sapmalara bağlı değişiklikler, yaş ve / veya cinsiyete bağlı değişikliklerden ayrılmalıdır (Grossi 2005).

#### **2.4.2. Genetik, Sosyo-Ekonomik ve Çevresel Kriterler**

Etnik örüntülere, coğrafi konuma, morfolojiye veya pigmentasyona göre bazı miktarlar için değerli olabilir. Kan grupları (ABO) ve histokompatibilite antijenleri (HLA) gibi genetik belirteçler daha uygun olabilir. Plazma proteinlerinin, doku enzimlerinin fenotiplerinin varlığı veya yokluğu, homojen referans örnek grupları elde etmek için yararlı olabilir (Örn ;  $\alpha$ 1-Antiproteinaz, apolipoprotein B, fenilalanin hidroksilaz) (Grossi 2005).

### **2.4.3. Biyolojik Kriterler**

Hemodinamik özellikler, böbrek perfüzyonu ve hormonal denge, hasta ayakta veya sırtüstü olduğunda farklıdır. Bazı miktarlarda, kronobiyolojik faktörleri, bölümlenme kriterleri olarak (örneğin, S-kortizol, madde konsantrasyonu) dikkate almak gerekli olabilir (Grossi 2005).

### **2.4.4. Diğer Faktörler**

Bireylerin sosyo-ekonomik durumlarına göre ekolojik çevreye uyarlanması, büyük farklılıkların kaynağı olabilir (Grossi 2005).

## **2.5. Birey Örneklerinin Toplanması ve Analitik Prosedür**

Referans aralığının genişliği, ölçüm sisteminin analitik değişkenliği ve bireyler arası değişkenlikten etkilenir (CLSI 2016). Bu nedenle, referans aralıkları oluştururken, analitin ölçülen sonucunu etkileyebilecek tüm analiz öncesi değişkenleri göz önüne almak önemlidir (Arseneau 2014).

### **2.5.1. Preanalitik faktörler**

Preanalitik aşama, örneğin alınması ile ölçüm işleminin yapılacağı ana kadar geçen süreyi tanımlar. Referans aralıklarına etkileri açısından standardize edilmesi gereken preanalitik faktörler Çizelge 2.4.'te sunulmuştur. Amaç, etkilerini en aza indirmek için önemli preanalitik faktörleri kontrol etmek ve yönetmektir. Numunenin toplanması ve işlenmesinden önce örneğin hazırlanmasıyla ilgilidir (Polat 2014).

Preanalitik özellikler iki ana kategoriye ayrılabilir; Biyolojik ve Metodolojik (Arseneau 2014).

Analit konsantrasyonlarını etkileyebilecek biyolojik özellikler yaş, cinsiyet, etnik köken vb. durumları içerir ve referans örneği alt gruplara ayıran bölümlere duyulan ihtiyacı gösterebilir (Polat 2014). Diyet ve yaşam tarzı gibi diğer biyolojik faktörlerin kontrolü daha zordur. Bireyler arası değişkenliği etkileyen metodolojik faktörler (Çizelge 2.5), hasta konumlandırması, hasta açlık durumu, toplama zamanı, çevre ve numunelerin ölçümden önce işlenmesi gibi özelliklerini içerir (CLSI 2008).

Hariç tutma ölçütleri, gebelik, şiddetli egzersiz, uyuşturucu kullanımı veya risk altındaki bireyler gibi hastalıklı koşulları ortadan kaldırarak sağlıklı birey gruplarını seçmek üzere tasarlanmıştır. Bölüm kriterleri, referans bireyleri farklı alt sınıflara sınıflamak için tasarlanmıştır. En yaygın olanı yaş ve cinsiyettir. Bazı durumlarda, bir dışlama kriteri, bir bölüm faktörü olarak düşünülebilir (CLSI 2016).

#### **2.5.1.1. Kan Örneklerinin Toplanması**

Referans bireylerinin seçimi ve kan örneklerinin toplanması çalışmanın en çok iş gücü gerektiren ve en yoğun kısmıdır (Rustad ve ark 2004). Kanın alımından santrifüjüne kadar izin verilen maksimum süre ve kanın ayrılmasından saklanmasına kadar izin verilen maksimum süre belirlenmelidir. Santrifüj sonrasında örneklerin uygun olup olmadığı (özellikle hemoliz açısından), tekrar gözden geçirilmelidir. Saklama için izin verilen maksimum süre ve gerekli sıcaklık da yine belirtilmelidir (Rustad ve ark 2004).

#### **2.5.1.2. Kan Örneklerinin Ayrılması**

Kan örneği alındığı andan itibaren 2 saat içinde mutlaka serumu ayrılmalıdır. Serumun zamanından önce ayrılması, fibrin oluşumunun devam etmesi nedeniyle, analiz cihazındaki örnek problemlerinin tıkanmasına yol açabilir (Dalgıç 2011). Kan örneği 2 saat içinde santrifüj edilemeyecekse, hemoliz riskini azaltmak için örnek +4°C’de değil, oda sıcaklığında saklanmalıdır. Örnek, aynı gün içinde analiz edilecekse, ayrılan serum analize kadar ağzı kapatılmış bir tüpün içinde, +4°C’ de tutulmalıdır. Aynı gün içinde analiz edilmeyen örnekler -20°C’ de saklanmalıdır (Dalgıç 2011).



**Çizelge 2.4:** Preanalitik biyolojik faktörler ( Enli 2003, Mehmetoğlu 2002)

<b>İTERNAL FAKTÖRLER</b>	<b>EKSTERNAL FAKTÖRLER</b>
Yaş İrk Cinsiyet Kişisel değişimler	Egzersiz, fiziksel aktivite Hastahaneye 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 değişiklikler Şişmanlık Örnek alırkenki vucüt postürü

**Çizelge 2.5:** Preanalitik metodolojik faktörler ( Enli 2003, Mehmetoğlu 2002)

<b>Örnek Alınırken Etki Eden Faktörler</b>	<b>Örneğin Analize Hazırlık Aşamasındaki Faktörler</b>
Örnek alınmadan önceki dinlenme süresi Örneğin alındığı zaman Ekipman Kullanılan malzemenin temizliği Örnek alındığı yer ve alınma şekli Kan alınan tüp ve kullanılan antikoagülan Örneğin etiketlenmesi	Örneğin taşıma şekli Pıhtılaşma süresi Serum / plazmanın ayrılması Örneğin korunma ve saklanması Analize hazırlık

### **2.5.2. Analitik Faktörler**

Referans değerlerin kullanılabilmesi için analitik performansı etkileyen faktörlerin açıklanması gerekir (Enli 2001, Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics 2018). Bu faktörler; ekipmanın tanımlanması, reaktiflerin kalitesi, ham verinin tipi ve hesaplama yöntemleri, analiz yöntemi, kalite kontrol ve uygunluk kriterleri, gün içi ve günler arası değişkenler, kalibrasyon standartları gibi özellikler sayılabilir (Enli 2001). 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 olmalıdır (Polat 2014).

Analitik değişkenlik referans aralıkları oluşturulurken kontrol edilmelidir (Arseneau 2014).

### **2.5.3. Postanalitik Evre**

Postanalitik evre, test sonuçlarının cihazdan alınmasından klinisyene veya araştırmacıya ulaşmasına kadar geçen süredir. Bu evrede otomatize cihazlarla donatılmış laboratuvar bilgi sistemleri bulunan laboratuvarlarda hata olasılığı oldukça düşüktür. Fakat çıkan sonuçlar el ile kayıt ediliyorsa laboratuvar çalışmasının dikkatsizliği veya dalgınlığı hata oranını artırmaktadır (Kalafat 2008).

## **2.6. Referans Aralıklarının İstatistiksel Analizi**

### **2.6.1. Referans Sınırların Saptanması**

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

Literatürde çeşitli referans aralıkları türleri önerilmiştir (Laleli 2003).

- 1- Tolerans aralığı
- 2- Tahmin aralığı
- 3- Yüzdeler arasındaki aralık

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 düzeyleri arasında kalan %95'lik merkezi alandır. Bu alanın neye göre seçildiği tam anlamıyla bir temele dayanmamaktadır. Fakat geleneksel olarak kabul görmektedir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics 2018). 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 gücünü artırır ve daha düşük veri sayılarında anlamlı sonuçlar üretir. Özellikle biyolojik veriler Gaussian forma uymazlar. Bu nedenle biyolojik verilerde non-parametrik yöntemler tercih edilir (Aslan 2000).

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) ortalamanın 2SD altında ve üzerinde olarak hesaplanır. Referans dağılım non-Gaussian bir dağılım ise, verilerin logaritmik transformasyonu yapılır, transformasyondan sonra dağılımın Gaussian olması beklenir (Polat 2014).

### **2.6.1.1. Parametrik Yöntemler**

Parametrik yöntemler teorik olarak daha güvenilir olsalar bile, özellikle denek sayısı küçükse orijinal dağılımın gerçek 'Gaussianity' üzerindeki (veya dönüşümünden sonra) belirsizliğini artırır (Ceriotti 2009).

Veri sayısı yüksek olduğu zaman bilgisayar istatistik programları gerekir. Dağılımın parametrik yöntemle yüzdelerin hesaplanmasında Gaussian dağılım olduğu varsayılır (Ateş 2017). Parametrik yöntem, dağılımı normal olan popülasyonlara uygulanabilir (Henny ve ark 2016). Normal hesaplamalar, veri setinin ortalama ve 2SD (aslında 1.96) kullanarak referans aralıklarını tahmin etmektedir. Bu hesaplama, % 2.5 ve % 97.5 referans aralıkları verir. Bu yöntem ancak veriler Gauss (dağılımı normal olan) nüfusundan geliyorsa geçerlidir. Veriler çarpık bir nüfustan kaynaklanıyorsa, yaygın bir

uygulama, bir Logaritmik veya başka bir işlev kullanarak bir Gauss veya "normal" dağılım elde etmek için verileri dönüştürmektir (Horn ve Pesce 2003). Veriler uygun olduğunda veya bir Gauss dağılımına uyacak şekilde dönüştürülebildiğinde kullanılabilir (Henny ve ark 2016). Dönüşümden sonra uygunluk testi uygulanır, Anderson-Darling's gibi (Solberg 1986). Ortalama ve 2SD hesaplandığında, veriler daha sonra orijinal birime geri dönüştürülür. Bu yöntem, yalnızca normal popülasyona dönüşüm başarılı olduğunda geçerlidir (Horn ve Pesce 2003).

Güven aralıkları, gaussian dağılımlarda nongaussian dağılımlara göre daha dar çıkmaktadır; bu da daha kesin bir yaklaşımda bulunulmasına olanak sağlar (Horn ve Pesce 2003).

#### **2.6.1.2. Nonparametrik Yöntem**

Veriler bir Gauss dağılımı izlemediğinde, CLSI kılavuzu nonparametrik yöntemi tercih edilebilir bir yaklaşım olarak önermektedir. Kılavuz, parametrik olmayan yaklaşımı kullanarak güven aralıklarını hesaplamak için minimum 120 numune önermektedir (CLSI, 2008, Daly 2014). Bu hesaplama kolaydır. Bu yöntem alt ve üst değerleri kesin olarak bildirir. Bu nedenle modifiye yöntemlerin çoğu bu yöntemi baz almaktadır (Polat 2014). Burada veri sıralanır ve % 95 bir referans aralığı meydana getirmek üzere % 2,5 ile % 97,5'lük alana eşdeğer noktalar kullanılır (Horn 2003). Bunun için veriler küçükten büyüğe doğru sıralandıktan sonra aşağıdaki formüller kullanılır:

$$\text{Alt değer} = 0.025 \times (n+1)$$

$$\text{Üst değer} = 0.975 \times (n+1)$$

Burada  $n$  veri sayısını belirtmektedir. Eğer küsuratlı 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 ( Balcı 2006, Polat 2014).

Diğer bir yöntem Wilks tarafından tanımlanan "non-parametrik tolerans aralığı yöntemi"dir (Erişim: <https://books.google.com.tr/> Erişim tarihi :22.03.2018).

### **2.6.2. Referans Aralık Tayininde Veri Sayısının Önemi**

Referans limitleri için istenen güven aralığına göre uygun sayıda referans birey belirlenmelidir. Referans örnek grubundaki önerilen en düşük kişi sayısı 120 kişidir, çünkü bu sayı referans parametrelerin % 90 güven aralıklarının parametrik olmayan metot kullanılarak tahmin edilebileceği en küçük sayıdır (Laleli 2003). Parametrik olmayan yöntemler kullanarak belli bir güven aralığı elde etmek için gereken referans değerlerin sayısı parametrik yöntemlerden çok daha yüksektir (Jennen-Steinmetz ve Wellek 2005).

Fazla veri sayısı olması referans aralık değerlerinin çok daha geçerli, doğru ve güvenilir olmasını sağlayacaktır (Özdemir 2015). Örneklem boyutu ne kadar küçükse, referans aralığının tahmininde belirsizlik derecesi o kadar yüksektir (Jennen-Steinmetz ve Wellek 2005).

Hem CLSI hem de IFCC referans aralık analizinde verilerin istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için en az 120 verinin yeterli olacağını belirtmişlerdir. Yaş ve cinsiyet gibi ana alt gruplar için de bu sayı geçerlidir. Fakat yenidoğan, pediatrik ve geriatrik gibi popülasyonlarda alt gruplar için bu sayıda birey bulmak zor olabileceğinden böyle durumlarda ne kadar veri elde edilirse edilsin referans aralık analizleri yapılabilir (CLSI 2008, Horn 2003). Reet ve ark. non-parametrik yöntemlerle % 90 güven aralığı için en az 120 verinin; % 95 için en az 153 ve % 99 güven aralığı için en az 198 verinin olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (Horn 2003). Kullanılan modifiye yöntemler, özellikle orjinal yöntemleri düşük örnek sayılarına uygulanabilir hale getirmek için tasarlanmıştır. Sonuçlara göre 120 veride yöntemler arasında minimal fark oluşurken, veri sayısı düştükçe özellikle non parametrik yöntemler etkilerini yitirmektedir. 120 verinin altındaki örnek sayılarında, modifiye non-parametrik yöntemler daha iyi sonuç vermiştir (Horn 2003).

### **2.6.3. Dağılımın değerlendirilmesi**

Referans aralıkları çalışmasında, verilerin elde edilmesinden sonra ilk yapılması gereken verilerin dağılımının incelenmesidir. Bunun için, aritmetik ortalama, tepe değer (Mod) ve ortanca değerler hesaplanır. Ardından SD hesaplanıp dağılımda bu değerlerin ne şekilde yer aldığı incelenir (Kanmaz 2013). Dağılımı etkileyen faktörler uç değerler ve veri sayısıdır. Özellikle uç değerler veri sayısının azlığında dağılıma olumsuz etki ederler (Kanmaz 2013).

Referans dağılım değerlendirilirken aşağıdaki maddelere dikkat edilmelidir;

- 1- Referans veriler dikkatlice incelenmeli.
- 2- Veriler için bir histogram hazırlanmalı.
- 3- Dağılımdaki muhtemel hatalar, veya belirsizlikler tespit edilmeli ve referans limitleri ve bunların güven aralıkları belirlenmelidir. Genel olarak, referans aralığı toplanan referans örneklerin % 95'ini kapsamaması gerektiği konusunda anlaşılmıştır (Geffre ve ark 2009).
- 4- Aykırı değerler tanımlanmalıdır. Aykırı değerler, referans değerlerin altında yatan dağılıma gerçekten ait olmayan değerlerdir. Fakat aykırı değerlerin dahil edilmesi referans sınırlarını önemli ölçüde etkileyecektir; belirgin aykırı değerler veya beklenmedik değerler ayırım gözetmeksizin ortadan kaldırılmalıdır.
- 5- Dağılımın bimodal veya polimodal olması, birden fazla alt grubun bulunduğunu gösterir. Birden fazla alt grup olduğu farkedildiğinde referans bireylerinin seçimindeki kriterler yeniden gözden geçirilmelidir (Ateş 2017).
- 6- Dağılımda çarpıklık, basıklık, aykırılık ve ikili ya da çoklu modalite bakılmalıdır (Ateş 2017).

#### **2.6.4. Aykırı Değerlerin Saptanması**

Referans aralığının hesaplanmasında kullanılan yöntem ne olursa olsun, aşırı değerli varlıkların varlığı, karmaşık matematiksel ve istatistiksel yöntemler uygulansa bile sınırları önemli ölçüde değiştirebilir (Horn ve Pesce 2003). Bu nedenle, sapmaları doğru algılama ve dışlama önemlidir. Aykırı değerlerin saptanması için basit ama etkili bir yöntem, verilerin dağılımının görsel olarak incelenmesidir (Ceriotti 2009).

Referans aralıklarının geliştirilmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden ikisi, Reed ve ark. tarafından önerilen Dixon metodu ve Tukey yöntemidir. Bu yöntemlerin her ikisi de Klinik Laboratuvar Standart Kurumu (CLSI) kılavuzunda tavsiye edilmiştir (CLSI 2008).

##### **2.6.4.1. Dixon Metodu**

En popüler istatistiksel yöntem, D/R oranına dayanan Dixon, tarafından önerilen Dixon'un aykırı değer dağılım istatistiği yöntemidir. Burada D değeri, aykırı değer (en uç değer) ile bir sonraki veya önceki değer arasındaki fark, R değeri test edilen gözlemler de dahil, tüm veriler arasındaki aralık değeridir (Aslan 2000).

Reed ve diğerlerine göre CLSI C28-A2 belgesi bu oran için bir sınır olarak 1/3 ünü önermektedir. Bu kurala göre, D değeri R değerinin 1/3'üne eşit veya 1/3'ünden yüksek ise, test edilen veri hesaba alınmaz (Aslan 2000, CLSI 2000).

#### **2.6.4.2. Horn Metodu**

En yaygın kullanılan bir diğer yöntem Tukey'in çeyrek çitler kullanan Horn algoritmasıdır. Üst ve alt sınırlarda bulunan birden fazla aykırı değeri tanımlar (Horn ve Pesce 2003).

#### **2.6.4.3.Box-Plot**

Bir değişkenin sıklık dağılımını göstermek için kullanılan kutu grafikleri, dağılımın şekli, merkezi eğilimi ve değişkenlerin yayılım düzeyini göstermesi açısından kullanışlıdır. Kutu grafiği, veri için çeyreklere dayalı grafiksel gösterimlerdir. Kutu grafiğinin çizimi için; en küçük değer, alt çeyrek (Q1), ortanca, üst çeyrek (Q3) ve en büyük değer bulunur. Kutu gösteriminde; kutunun uç noktaları Q1 ve Q3 'tedir. Kutunun uzunluğu  $Q3 - Q1$  dir. Bu fark, verilerin ortadaki yarısının yayılma ölçüsüdür. Ortanca, kutunun içinde çizgi ile işaretlenir. Kutu dışındaki iki çizgi, alt uç değer ve üst uç değere kadar uzatılır. Kutu grafiğinde, dağılımın merkezi, verilerin yayılma genişliği ve uç değerleri kolaylıkla görülür (Erişim tarihi: 02.06.2018 <https://www.eokultv.com/kutu-grafigi>).

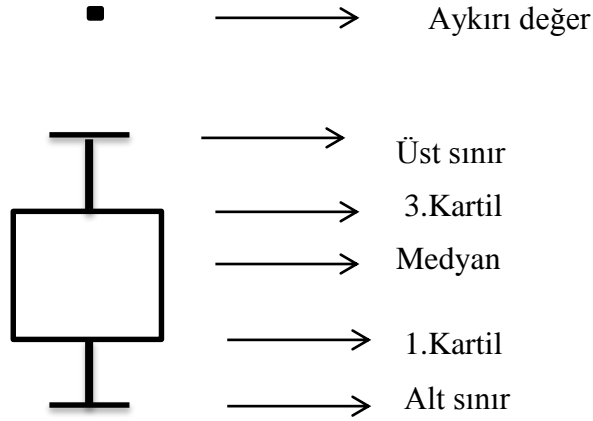
Değerlerin % 25'inin başladığı sınır 1.kartil ve % 75'inin başladığı sınır 3.kartil olmak üzere kartiller arası genişlik değeri (IQR) hesaplanır. Bu değer kullanılarak alt ve üst sınırlar belirlenir.

$$IQR = 3.kartil - 1.kartil$$

$$Üst\ sınır = 3.kartil + 3/2\ IQR$$

$$Alt\ sınır = 1.kartil - 3/2\ IQR$$

Bu sınırların dışındaki değerler aykırı değer olarak belirlenir. Box-plot grafiği işe tespir edilen aykırı değerler Şekil 2.3' te görüldüğü gibidir (Walfish 2006, Ovla ve Taşdelen 2012).



Şekil 2. 4: Aykırı değerın Box-plot grafiği ile tespit edilmesi (Ovla ve Taşdelen 2012).

## 2.7. Referans Kitlesinin Dağılım Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Referans aralığının belirlenmesinde en çok kullanılan normal dağılıma uygunluğun test edildiği yöntemler şunlardır:

### 2.7.1. Kolmogorov-Smirnov (K-S) Testi:

Kolmogorov-Smirnov test istatistiği deneysel dağılım fonksiyonuna dayalı uyum iyiliği testleri arasında en sık kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu test istatistiği ilk olarak Kolmogorov tarafından geliştirilmiş ancak uyum iyiliği testlerinde kullanılması 1939 yılında ise bir Rus matematikçisi olan Smirnov tarafından uyarlanmıştır. Bu sebeple literatürde Kolmogorov-Smirnov(K-S) uyum iyiliği testleri olarak geçmektedir (Köle ve Gökpınar 2012). Kolmogorov ve Smirnov testi benzerlik nedeniyle, uygulamada, Kolmogorov–Smirnov uyum iyiliği testleri olarak bilinirler (Bircan ve ark 2003). Kolmogorov-Smirnov testi  $\chi^2$  (ki kare) uygunluk testlerinin alternatifidir.  $\chi^2$  testinin uygulanabilmesi için beklenen frekansların 5’den büyük olması istenir. Kolmogorov Smirnov testi böyle bir şarta dayanmadığı için kolayca uygulanabilmektedir.

Ki-Kare 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 Kolmogorov-Smirnov testinde beklenen frekanslar için bir alt limit söz konusu değildir (Bircan ve ark 2003).



### **2.7.2. Shapiro-Wilk Testi:**

Shapiro-Wilk tarafından 1965 yılında önerilen bu test, örneğe ait sıra istatistiklerinin uygun bir lineer bileşenin karesinin, kareler toplamına bölümüyle elde edilir (Yıldırım 2013).

Shapiro ve Wilk, örneğe ait sıra istatistiklerinin uygun bir lineer bileşenin karesinin, kareler toplamına oranıyla elde edilen bir test önermiştir. Örneklerin normal dağılıma uyumunu test etmek için Shapiro-Wilk test istatistiğinin hesaplanmasında lineer katsayılar çizelgesi mevcut olduğu için bu katsayılardan yararlanarak test istatistiğini hesaplamak çok kolaydır. Shapiro-Wilk testi  $n < 20$  küçük örnekler için bile normalliği test etmede kullanılan birçok alternatif testten daha hassastır. Shapiro-Wilk testi ile ilgili sakınca büyük örnekler için lineer katsayılar hesaplanması hem de büyük örnekler için dağılımın yüzde noktalarının belirlenmesi çok zordur (Yıldırım 2013).

Bunların dışında  $\chi^2$  ve katsayı tabanlı testlerde kullanılabilir.

## **2.8. Referans aralıklarının alt gruplara ayrılması**

### **2.8.1. MARS (Çok Değişkenli Uyumlu Regresyon Uzanımları Tekniği):**

Bu teknik, 1991 yılında Stanford'da fizikçi ve istatistikçi Jerome Friedman tarafından ilk olarak incelenmiştir. Pratikte yaygın kullanılan doğrusal ve doğrusal olmayan regresyon modellerinin aksine bağımsız değişkenin farklı aralık değerleri için farklı katsayılar türetir ve modele interaksiyon terimlerini de katarak gerçek yapıyı daha iyi yansıtan modeller geliştirir. Ayrıca bağımlı ve bağımsız değişkenlerin dağılımları üzerine her hangi bir varsayım gerektirmez ve değişken tipi de önemli değildir (Yu 2009).

MARS regresyon setinin performansını geliştirmek için tekrarlamalı ayırma metodunun ve adimsal lineer regresyonun geliştirilmiş bir hali olarak görülebilir (Yu 2009).

MARS, bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal olmayan ilişkileri doğrusal yapıya dönüştürme amacıyla uygun dönüştürme teknikleri kullanır (Deichmann ve ark 2002). MARS, bağımsız değişkenlerin farklı değer aralıklarına karşılık gelen temel fonksiyonları kullanarak esnek bir regresyon modeli oluşturur.

MARS dışında Harris - Boyd ve Lahti metoduda kullanılmaktadır.

### **2.9. 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 laboratuvarında hesaplanmış olan referans değeri diğer bir laboratuvarında kullanılabilir. Yalnız kullanılabilmesi için aşağıdaki koşullar yerine getirilmelidir: (Kalafat 2008, Polat 2014)

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 laboratuvarında standardize programlarla yapılmalıdır (Solberg 1987 part 5).

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 sunulmalıdır (Balcı 2006).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Grupları**

Bu çalışma retrospektif olup kullanılan veriler posteriori olarak elde edilmiştir. Çalışma grupları, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına 01.01.2015 ve 31.12.2016 tarihleri arasında (2 yıl) sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgileri kullanılarak oluşturulmuştur. Test sonuçları göz, kulak burun boğaz, ortopedi, nöroloji, dermatoloji ile fizik tedavi ve rehabilitasyon, genel cerrahi, endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, pediatri, dahiliye, nefroloji, gastroenteroloji polikliniklerinde ayaktan tedavi gören hastalara aittir.

.Yatan hasta verileri, onkoloji servisi ve polikliniği, acil poliklinik, yoğun bakım, hematoloji verileri değerlendirmeye alınmamıştır. Klinikler içerisinde de çok yüksek ve düşük olan patolojik veriler ayıklandı. Çalışmada cinsiyete göre referans aralıkları belirlendi. 47.694 hasta verisi Hastane Bilgi Yönetim ve Otomasyon (HBYS) kayıtları üzerinden elde edilerek çalışmaya dahil edildi. Değerlendirmeye alınan testler, en çok kullanılan ve / veya popülasyonlar arası varyasyona uğrayan 18 farklı kan biyokimya testidir.

#### **3.2. Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi**

Analiz edilmek üzere alınan kan analit örnekleri hastanemize ayaktan başvuran hastalardan elde edilmiştir. Hastaların kanları yaklaşık 12 saatlik açlık sonrasında, sabah saat 08.00 ile 10.00, öğleden sonra ise 13.00 ile 16.00 saatleri arasında alınmıştır. Uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılan kan örnekleri, 20 dakika bekletildikten sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrılmış ve bu serumlar otoanalizöre yüklenmiştir.

Hasta verileri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılan Abbott architect PLUS c8000 biyokimya otoanalizöründen elde edilen sonuçlardan toplanmıştır.

### 3.3. Biyokimyasal Testlerin Metotları ve Çalışma Prensipleri

#### 3.3.1. Hastanemizde Kullanılan Parametreler ve Yöntemler

##### 3.3.1.1. Albumin:

**Yöntem:** Bromkrezol yeşili boya bağlama.

Albumin prosedürü, renkli bir kompleks üretmek için bromkrezol yeşilinin özellikle albumin ile bağlanmasını temel almaktadır. pH 4,3’de katyonik olan albumin anyonik bir boya olan bromkrezol yeşilini (BCG) bağlar ve mavi yeşil renkli bir kompleks oluşturur. Kompleksin 628 nm’deki absorpsiyonu doğrudan örnekteki albumin konsantrasyonu ile orantılıdır (Passey ve ark 1986).

Albumin seviyesi, genellikle dehidrasyon durumunda yükselirken düştüğü durumlar klinik açıdan daha önemli ve çeşitlidir.

Aşağıdaki durumlarda albumin seviyesi düşer;

- a) Akut faz reaksiyonu ve enfeksiyonlar: Enfeksiyon, ameliyat travma, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik hastalıklar, malignite durumlarında
- b) Düşük hepatik sentez: Akut ve kronik karaciğer hastalığı, amiloidoz, kronik hastalıklar, malabsorpsiyon, zayıflama diyeti, protein-kalori malnütrisiyonu, diabetes mellitus, büyüme hormonu seviyelerinin düşüklüğü, hipotiroizim, hipoadrenalizm, karsinoid sendrom, malignite, hipergammaglobulinemi ile seyreden hastalıklar, konjenital albumin eksikliği.
- c) Artmış kayıp: Nefrotik sendrom / böbrek yetmezliği, yanıklar, ekzfoliyatif dermatit, protein kaybı ile seyreden enteropatiler, travma, internal eksüda oluşumu, gastrointestinal ve lenfatik fistüller, tekrarlayan torakosentez veya parasentez
- d) Plazma hacminde artış: Gebelik, oral kontraseptifler, konjestif kalp yetmezliği (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

**Klinik önemi:** Albumin serumda bulunan en yüksek konsantrasyona sahip proteindir. Aşağı yukarı serum proteinlerinin yaklaşık % 55-60’ini kaplar. Denatürasyona dayanıklı bir yapıya sahiptir. Sentezi hepatik kökenlidir ve regülasyonu birincil olarak hepatositleri çevreleyen interstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncına bağlıdır. Katabolizma neredeyse her organda olmaktadır, bu da albuminin vücutta bir serbest aminoasit kaynağı

oluşturmasını sağlar (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

Albumin'in birçok fonksiyonu olduğu kanıtlanmıştır. İnvasküler onkotik basıncın büyük kısmını sağlamaktadır ve ayrıca dokularda sıvı konsantrasyonunun düzenlenmesinde yardımcıdır. En önemli rollerinden biri de endojen maddelerin ve ilaçların bağlanması ve taşınmasıdır (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics 2018).

### **3.3.1.2. Alkalen Fosfataz:**

**Yöntem:** Para-nitrofenil fosfat.

Örnek içindeki alkalen fosfataz p-nitrofenol ve organik olmayan fosfat vermek için renksiz p-nitrofenil fosfatın (p-NPP) hidrolizini katalize eder. Testin pH değerinde (alkalin), p-nitrofenol sarı fenoksit formundadır. 404 nm'deki absorbans artışının oranı örnekteki alkalen fosfataz aktivitesi ile doğrudan orantılıdır (King ve Armstrong 1934).

ALP değerinin yükselmesi; karaciğer hastalıkları, enfeksiyöz mononükleoz, komplike olmayan ekstra hepatik safra yolları obstrüksiyonu (normalin 3 katından fazla artış), bebeklerde sitomegalovirus enfeksiyonu, kolanjit ve kolanjiolit, sarılıkta birlikte veya sarılık olmadan seyreden hepatosellüler nekroz (3 kattan daha az yükselme), portal siroz (bazı olgularda), karaciğer abseleri, primer hepatosellüler karsinom, sekonder karsinom, hepatositlerde ve safra kanallarında aktif rejenerasyon/proliferasyon, hepatik nodüller (metastatik tümör, kist, parazitik, amiloid, tüberküler sarkoid veya lösemi), enfeksiyona bağlı hepatit, kimyasallar, ilaçlar, kalp yetmezliğine göstergesi olabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

ALP değerinin düşük olması; hipotiroidizm, skorbüt, gross anemi, Kwashiorkor, akondroplazi, kretinizm, kemikte radyoaktif material tutulumu, hipofsfatazia, herediter hipofsfatazia, vitamin B12 eksikliği ve besinsel çinko ve magnezyum eksikliği göstergesi olabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### 3.3.1.3. Alanin aminotransferaz:

**Yöntem:** Piridoksal-5-fosfatsız NADH.

Örnekteki ALT varlığı amino grubunun, piruvat ve L-glutamat oluşturarak L-alaninden  $\alpha$ -ketoglutarata transferini katalize eder. NADH ve laktat dehidrogenaz (LD) varlığındaki piruvat L-laktata indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'ye oksitlenir. Reaksiyon, NADH'nin NAD'ye oksitlenmesine bağlı olarak 340 nm'deki absorbans düşüş oranının ölçümü ile izlenir (Burtis ve Ashwood 1994).

ALT değerinin yükselmesi herhangi bir nedene bağlı akut böbrek yetmezliği, ciddi şok çizelgesi, sağ kalp yetmezliği, yaygın travma, sol kalp yetmezliği, siroz, obstüktif sarılık, karaciğer tümörü, yaygın miyokart enfarktüsü, miyosit, miyokardit, müsküler distrofi; bazen hemolitik hastalıklarda, preeklampsi, orta derecede kas travmaları, yağlı karaciğer, kronik alkol kullanımı, filariasis, ağır yanıklar, ağır pankreatit, kronik hepatit gibi klinik durumlarda oluşabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

ALT değerinin düşük bulunması; piridoksal fosfat eksikliğinin göstergesi olabilir.

### 3.3.1.4. Aspartat aminotransferaz:

**Yöntem:** Piridoksal-5-fosfatsız NADH.

Örnekte bulunan AST amino grubunun, oksaloasetat ve L-glutamat oluşturmak üzere L-aspartattan  $\alpha$ -ketoglutarata transferini katalize eder. NADH ve malat dehidrogenaz (MDH) varlığında oksaloasetat L-malata indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'ye oksitlenir. Reaksiyon, NADH'nin NAD'ye oksitlenmesinden dolayı 340 nm'deki absorbans düşüş hızının ölçümü ile izlenir (Burtis ve Ashwood 1994, Friedman ve Young 1989).

AST değerinin yüksekliğinde;

Karaciğer hücre nekrozu ve kolestatik ve obstrüktif sarılık, kronik hepatit, ilaçla indüklenen karaciğer hasarı gibi nedenle oluşmuş karaciğer hasarı, alkolik hepatit, viral ve kronik hepatit, karaciğer metastazı ve hepatoma, enfeksiyöz mononukleaz, kalp ve iskelet kasına travma ve nekroz, kalp ve iskelet kasının inflamatuvar hastalığı; akut MI sonrası, AST >ALT, ağır egzersiz, kalp yetmezliği, ağır yanık, forbes hastalığı (çocuklar, erişkinler değil ), hipotiroidizm, intestinal obsrüksiyon (ince barsak enfarktından olabilir), laktik asidoz, lejioner hastalığı, malign hipertermi, postkomissürotomi sendromu, polimiyalja romatika, tifoid ateş, talasemi majör, von Gierke hastalığı ve toksik şok sendromu AST

yüksekliğinde görülebilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics 2018).

### 3.3.1.5. BUN:

**Yöntem:** Üreaz.

Örnek içindeki BUN, üreaz tarafından amonyak ve karbondioksite hidrolize edilir. Glutamat dehidrogenaz (GLD) ile katalize edilen ikinci bir reaksiyon, azaltılmış NADH'ın NAD'ye eşzamanlı oksidasyonu ile birlikte amonyağı ve  $\alpha$ -ketoglutaratı glutamat ve suya dönüştürür. Bu reaksiyonda 2 mol NADH NAD<sup>+</sup>'ye oksitlenir (her bir mol ürenin hidrolizi için) (Talke ve Schubert 1965).

BUN değerinin yüksekliği; böbrek fonksiyonlarının bozulması, konjestif kalp yetmezliğinde olduğu gibi perfüzyonun azalması, kusma, diyare, diürez veya terleme sonucu tuz ve su kaybı, şok, hemoraji veya protein yıkımının birlikte olduğu gastrointestinal kanama gibi durumlar, akut yada kronik intrensek böbrek hastalığı, postrenal obstrüksiyon ve yüksek proteinli beslenme gibi durumlarda oluşabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

BUN değerinin düşmesi, düşük protein ve yüksek karbonhidratlı beslenmede, sentez için proteinin kullanımının artmasında, gebeliğin geç döneminde, bebeklikte, akromegali, sadece IV beslenme, şiddetli karaciğer hasarı, ilaç zehirlenmesi ve emilim bozukluğu (örn: çölyak hastalığı) oluşabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### 3.3.1.6. Kreatin Kinaz:

**Yöntem:** NAC ( N- asetil-L-sistein).

Örnekte bulunan kreatin kinaz (CK), yüksek enerjili bir fosfat grubunun kreatin fosfattan ADP'ye transferini katalize eder. Bu reaksiyonda açığa çıkan ATP daha sonra glikozu, heksokinaz mevcudiyetinde glikoz-6-fosfat (G-6-P) üretecek şekilde fosforil grubuna bağlamak için kullanır. Bunun ardından glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PDH) tarafından oksidize edilir ve eş zamanlı olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) indirgenir. NADPH oluşumu 340 nm'de izlenir ve örnekteki CK aktivitesiyle

doğru orantılıdır. Bu reaksiyonlar bir enzim reaktivatörü olarak bulunan N- asetil- L-sistein (NAC) mevcudiyetinde meydana gelir (Burtis ve Ashwood 1994).

CK değerinin yükselmesi çoğu iskelet ya da kalp kası hastalıklarıyla, nadiren de düz kas hastalıklarıyla ilişkilidir. Oral kontraseptifler aktiviteleri azaltır (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

CK değerinde normalden düşük değerlerin büyük bir olasılıkla anlamı yoktur, ancak küçük adale kitlesi, sedanter yaşam stili ya da her ikisini birden yansıtır.

### **3.3.1.7. $\gamma$ -Glutamil Transferaz:**

**Yöntem:** L- Gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid substratı ile.

GGT, gama-glutamil grubunun, donör substratından (L- Gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid) 3-karboksi-4-nitroanilin oluşturacak şekilde glisilglisin akseptörüne transferini katalize eder. Absorbans artışının 412 nm'deki hızı örnekteki GGT ile doğru orantılıdır (Theodorsen ve Stromme 1976).

Yüksek GGT; kolestaz, alkolik karaciğer, sekonder karaciğer tümörleri, viral hepatit gibi durumlarda serum GGT düzeyi artar. Yüksek serum GGT düzeyi, kolestazı % 93 oranında doğrular. Kemik ve plasentada bulunmadığından, kolestazın tanısı için ALP'dan daha spesifiktir. Özellikle hamilelerde ve bebeklerde hepatobiliyer hastalıkların tanısı için önemlidir. Kronik alkolizmde, alkolün mikrozomal enzim indüksiyonu yapmasından dolayı serum GGT düzeyi yükselir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### **3.3.1.8. Glikoz:**

**Yöntem:** Hekzokinaz.

Glikoz, adenzin trifosfat (ATP) ve magnezyum iyonlarının varlığında heksokinaz (HK) ile fosforlanarak glikoz-6-fosfat (G-6-P) ve adenzin difosfat (ADP)'ı üretir. Glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PDH) NAD'ın indirgenmiş NAD (NADH)'a aynı zamanda dönüşmesi ile spesifik olarak G-6-P'yi 6-fosfoglukonata oksitler. NADH, ışığı 340 nm'de absorbe eder ve spektrofotometrik olarak absorbans artışı ile değerlendirme yapılır (Burtis ve Ashwood 1994).



Glikoz değerinin yüksekliği;

Başlıca; diabetes mellitus (yetişkin ve juvenil) olmak üzere, Fizyolojik; kuvvetli egzersiz, aşırı heyecan, enjeksiyon, şok, yanık nedeniyle artan epinefrin nedeni ile; endokrin hastalıklar; feokromositoma, tirotoksikoz, akromegali, jigantizm, Cushing sendromu, glukagonoma, somatostainoma,

Pankreas hastalıkları; akut ve kronik pankreatit, kabakulak, kistik fibroz, hemokromatoz kaynaklı pankreatitler; pankreas tümörleri,

İlgili diğer hastalıklar; serebrovasküler yaralanma, akut miyokard enfarktüsü veya şiddetli anjina, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı. İnsülin reseptör antikörleri ile ilişkili; Akantozis nigrikans.

Vitamin B1 eksikliği; Wernicke ansefalopatisi hastalıkları ile gelişebilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

Glikoz değerinin düşüklüğü;

Pankreas hastalıkları; adacık hücre tümörü, glukagon eksikliği

Tümörler; adrenal bezin karsinomu, mide karsinomu, fibrosarkom

Şiddetli Hepatik hastalıklar; zehirlenmeler (r: arsenik, karbon tetraklorür, kloroform, sinkofen, fosfor, alkol, salisilatlar, fenformin, antihistaminikler)

Endokrin hastalıklar; hipopituitarizm, Addison hastalığı, hipotiroidizm

Fonksiyonel bozukluklar; postgastrektomi, gastroenterostomi, otonom sinir sistemi hastalıkları

Pediyatrik anomaliler; prematüre, diabetik anne çocuğu, ketotik hipoglisemi, Zetterstrom sendromu,

Enzim eksikliği hastalıkları; Von Gierke sendromu, galaktozemi, akçaağacı şurubu hastalığı, fruktoz intolerans nedenleri ile gelişebilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### **3.3.1.9. Total Kolesterol:**

**Yöntem:** Enzimatik, kolorimetrik yöntem (CHOD/PAP) [kolesterol oksidaz (CHOD)]

Kolesterol esterler enzimatik olarak kolesterol esteraz tarafından kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidrolize edilirler. Başlangıçta mevcut olan dahil olmak üzere, serbest kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından kolest-4-ene-3-one ve hidrojen perosite oksitlenir. Hidrojen peroksit, 500nm'de kantite edilen bir kromofor (kinonimin boyası) oluşturmak için hidroksibenzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin ile birleşir (Roeschlau ve ark 1974).

Total kolestrol değerinin yüksekliği; ailesel hiperkolestrolemi, ailesel disbetalipoproteinemi (tip III), ailesel kombine hiperlipidemi, ailesel apo-B-100 defekti, polijenik (sporadik) hiperkolestrolemi, koroner kalp hastalığı, obstruktif karaciğer hastalığı sonrası hiperkolestrolemi, primer biliyer siroz, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, Cushing sendromu, tip 2 diyabet, hipotiroidizm, obezite, gebelik, bazı glikojen depolama hastalıkları gibi nedenlerdendir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

Total kolestrol değerinin düşüklüğü; hipo-  $\alpha$ - lipoproteinemiler (Örneğin, Tangier hastalığı), abetalipoproteinemi, hipobetalipoproteinemiler, hepatosellüler nekroz, kötü huylu hastalıklar, hipertiroidizm, sindirim bozukluğu, beslenme bozukluğu, ciddi akut enflamasyon nedeniyle gelişebilir.

### 3.3.1.10. HDL-Kolesterol:

**Yöntem:** Enzimatik, kolorimetrik yöntem (CHOD/PAP).

Yöntem iki reaktifli bir formata sahiptir ve benzersiz bir deterjanın özelliklerine bağlıdır. Bu yöntem, kolesterol oksidazın (CO) non-HDL esterleştirilmemiş kolesterol ile reaksiyonunun hızlandırılması ve HDL kolesterolünün özgül bir deterjan yardımıyla seçici bir şekilde çözündürülmesine dayanmaktadır. İlk reaktifte, non-HDL esterleştirilmemiş kolesterol bir enzim reaksiyonuna maruz kalır ve oluşan peroksit, renksiz bir ürün ortaya çıkaracak tüketilir. İkinci reaktif, bir deterjan (HDL, kolestrolünü çözündürme yeteneğine sahiptir), kolesterol esteraz (CE) ve HDL kolesterolünün kantitatif belirlenmesi için boya verecek kromojenik bağlayıcıdan oluşur (Badimon ve ark 1990).

Bazı hastalık durumları HDL'de sekonder artışa neden olabilir: primer safra sirozu, kronik hepatit, alkolizm, diğer kronik zehirlenmeler.

HDL değeri düşüklüğü, A- $\beta$ - lipoproteinemi, lipoprotein lipaz kofaktör (Apo C-II) eksikliği, hipo- $\alpha$ -lipoproteineminin çeşitli şekilleri, hipertrigliseridemi çeşitli şekilleri.

Kontrolsüz şeker hastalığı, prematüre koroner kalp hastalığı, hepatoselüler bozukluklar, kolestaz, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklardan olabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

#### **3.3.1.11. Laktat Dehidrogenaz:**

**Yöntem:** Enzimatik-kolorimetrik yöntem.

Laktat dehidrogenaz, hidrojen alıcısı olan NAD<sup>+</sup> 'yı araç olarak kullanarak laktat'ın piruvata oksidasyonunu NADH oluşturmak için meydana gelen reaksiyonu katalize eden bir hidrojen transfer enzimidir. Absorbanstaki azalma 340 nm'de ölçülerek LDH aktivitesi tayin edilir (Bendz ve ark 1996).

LDH; megaloblastik ve pernisiyöz anemi, yaygın karsinomatozisler, viral hepatitler, şok, hipoksi ve şiddetli hipertermi, siroz, tıkanma sarılıkları, renal hastalıkların birçok tipinde, kas-iskelet hastalıkları, neoplastik hastalıklar ve konjestif kalp hastalıkları ile yükselebilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

**Klinik önemi:** LDH aktivitesi vücuttaki çok sayıda hücrede bulunur. En yüksek aktivite, kalp, karaciğer, kas, böbrek, akciğer ve kırmızı kan hücrelerinde bulunur. Bundan dolayı, serum LDH aktivitesi birçok klinik patolojilerde artar (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

#### **3.3.1.12. Total Bilirubin:**

**Yöntem:** Diazonyum Tuzu-Kolorimetrik yöntem.

Bilirubin ölçümünün geleneksel yöntemleri, renkli bileşen azobilirubini oluşturmak için bilirubin bir diazo reaktifi ile reaksiyonunu temel almaktadır. Total (konjuge ve konjuge olmayan) bilirubin, bir sürfaktanın varlığında azobilirubin oluşturmak için bir diazo reaktifine bağlanır. Diazo reaksiyonu, sürfaktanın bir çözüldürücü ajan olarak eklenmesiyle hızlandırılır. Azobilirubine bağlı olarak 548 nm'deki absorban artışı doğrudan total bilirubin konsantrasyonu ile orantılıdır (Burtis ve Ashwood 1999).

Total Bilirubin; hepatoselüler hasar (inflamatuvar, toksik, neoplastik), intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları tıkanması, hemolitik hastalıklar, yenidoğanın fizyolojik sarılığı, Crigler-Najjar Sendromu, Gilbert hastalığı, Dubin-Johnson sendromu, fruktoz intoleransı; anne sütü sarılığı sendromu, hipotiroidizm ve yenidoğanın ailesel geçici

hiperbilirubinemi gibi nedenlerle yükselir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### **3.3.1.13. Direkt Bilirubin:**

**Yöntem:** Diazo reaksiyonu- Kolorimetrik yöntem.

Bu yöntemde, direkt (konjuge fraksiyonlar) bilirubin, sülfamik asit mevcudiyetinde renkli azobilirubin bileşimini oluşturacak şekilde bir diazonyum tuzuna bağlanır. Azobilirubine bağlı olarak 548 nm'deki absorbans artışı direkt bilirubin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır (Burtis ve Ashwood 1999).

### **3.3.1.14. Total Protein:**

**Yöntem:** Biüret reaksiyonu.

En az iki peptid bağı içeren polipeptidler biüret reaktifiyle reaksiyona girer. Alkali çözeltide 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 yapılır (Burtis ve Ashwood 1994).

Total protein değeri; poliklonal ya da monoklonal gammopatiler nedeniyle oluşan hiperimmunoglobulinemi ve akut faz yanıtı ile yükselebilir.

Total protein değeri protein kaybına yol açan gastroenteropatiler, akut yanıklar ve nefrotik sendrom ile düşer.

Proteinlerin sentezindeki azalma nedeniyle oluşan düşüşler: Ağır karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, malabsorpsiyon sendromu, malnütrisyon ve agammaglobulinemi iledir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### **3.3.1.15. Trigliserit:**

**Yöntem:** Gliserol fosfat oksidaz (GPO).

Trigliseritler enzimatik olarak lipaz tarafından yağ asitlerine ve gliserole hidrolize edilirler. Gliserol, gliserol kinazlı (GK) adenzin trifosfat (ATP) tarafından gliserol-3-

fosfat ve adenozin difosfat (ADP) oluşturmak için fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz (GPO) ile dihidroksiaseton fosfata (DAP) oksidize edilir ve hidrojen peroksit üretir. Peroksidaz ile katalize edilen bir renkli reaksiyonda, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, kırmızı renkli kinonimin boya oluşturmak için 4-aminoantipirin (4-AAP) ve 4-klorofenol (4-CP) ile reaksiyona girer. Bu boyanın absorbanı örnekteki trigliserit varlığının konsantrasyonu ile orantılıdır (Fossati ve Prencipe 1982, Mcgowan ve ark 1983).

Obezite, glikoz tolerans bozukluğu, tip 2 diyabet, hiperürisemi, viral hepatit, alkolizm bilier siroz, eksta hepatik biliyer tıkanma, nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, Cushing sendrom, gebelik, enfeksiyon, enflamasyon, bazı glikojen depo hastalıkları ve stres gibi nedenlerden dolayı trigliserit artışı görülür.

Trigliserit değeri beslenme bozukluğu ve emilim bozukluğu ile düşebilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### **3.3.1.16. Ürik Asit:**

**Yöntem:** Ürikaz. Enzimatik- kolorimetrik yöntem

İlk basamakta ürikaz ile katalizlenen bir reaksiyonla ürik asit okside edilir. Oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 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 yapılır (Burtis ve ark 2006).

Ürik asit değerinin yüksekliği; gut, böbrek yetmezliği, lösemi, çoklu miyelom, polisitemi, lenfoma, diğer yaygın neoplazmalar, gebelik toksemisi, sedef, Lesch-Nyhan sendromu, Down sendromu, polikistik böbrek hastalığı ve kronik kurşun nefropatisi ile oluşabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

Hiperlipidemiyle bağlantılı olarak, obezite, hipertansiyon, ateroskleroz, diabetes mellitus, etanol tüketimi, hipoparatiroidizm, akromegali, sarkoidoz ve karaciğer hastalığı gibi nedenlerle artabilir.

Ürik asit değerinin düşüklüğü; wilson hastalığı, Fanconi sendromu, bazı maligniteler (örn; hodgkin hastalığı ) ksantünüri, adenosin deaminaz, pürin ve nükleosit fosforilaz eksiklikleri; düşük-pürinli diyet ile gelişebilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### **3.3.1.17. Kalsiyum:**

**Yöntem;** Arsenazo III-Kolorimetrik Yöntem.

Kalsiyum değerinin yükselmesi; primer ve tersiyer hiperparatiroidizm, kemik katılımı olan malign hastalıklar (lösemi, memede metastatik karsinoma, akciğer, böbrek, multipl myeloma), kemik dahil olmayan malign hastalıklar, malign özofagus neoplazileri, pankreas, mesane, karaciğerde malign neoplazi, polisitemi vera, feokromositoma, sarkoidozis, vitamin D intoksifikasyonu, süt alkali sendromu, immobilizasyon içeren Paget hastalığı, tirotoksikoz, akromegali, akut tübüler nekrozun diüretik fazı iledir (Jacobs ve ark 2001).

Kalsiyum değerinin düşmesi; idiyopatik, cerrahi, konjenital hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm, vitamin D eksilliği, kronik böbrek yetmezliği, magnezyum eksikliği, pankreatit, hiperfosfatemi, masif kan transfüzyonu, leprosi, ön hipofiz hipofonksiyonu, sistinozis, osteo malasi (ilerlemiş hastalık), proksimal ve distal tübüler böbrek hastalığı, alkolizm, hepatik siroz, hipooalbuminemi, neonatal prematurite, yetersiz beslenme ile oluşabilir (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### **3.3.1.18. Kreatinin:**

**Yöntem;** Kolomiretrik Jaffe.

Yöntemin prensibi kreatininin kreatininaz enzimi ile yıkılması ve daha sonra kreatinaz ve sarkozin oksidaz enzimleriyle üretilen hidrojen peroksidin peroksidaz varlığında parçalanması sonucunda Trinder Reaksiyonu ile oluşan rengin 540 nm'de ölçülmesine dayanmaktadır (Jaffe 1886).

Kreatinin değerinin yükselmesi böbrek fonksiyonlarında bozulma, hem akut hem kronik, herhangi bir nedenden (perfüzyon kusurları, intrinsik böbrek hastalıkları, ve idrar akışında postrenal tıkanma), aktif akromegali ve gigantizm, hipertiroidizm ile oluşabilir.

Kreatinin değerinin düşmesi, egzersiz (yaşın ilerlemesi ya da kas kitlesinde azalma nedeniyle, gebelik (özellikle ilk ve ikinci trimestre) ile oluşabilir. (Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 6th ed. Elsevier, Inc, 2018).

### 3.4. Kullanılan Bilgisayar Programı ve İstatistiksel Yöntemler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu incelemek istatistiksel karşılaştırma yapılmak istendiğinde uygun testin seçimi için en elzem gerekliliktir. Bu çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu normale uygunluk testleri arasındaki en güçlü testlerden biri olan Shapiro-Wilk Testi kullanılarak yapılmıştır. Normale uygunluk sağlamayan değişkenlerin kutu grafikleri (Box plot) çizildi. Minimum ve maksimum değerlerin dışında kalan gözlemler aykırı değer olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı (Ovla ve Taşdelen 2012).

Sürekli değişkenler her bir grup için normal dağılıma uygunluk göstermediğinde parametrik olmayan testler kullanılır. İki bağımsız grubun (cinsiyet gibi) herhangi bir sürekli değişken açısından istatistiksel karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Mann-Whitney U testi parametrik bir test olan Student t testinin karşılığıdır. Hesaplaması sıralama bazlıdır (Üstündağ 2005).

MARS, doğrusal modeli genişleterek değişkenler arasındaki etkileşimleri ve doğrusal olmama durumlarını içeren parametrik olmayan bir modelleme yöntemidir. Bağımsız değişkeni etkileyebilecek yapısal faktörleri hesaba katarak, varsayımsal modeller üretebilir. Halk sağlığı göstergelerinin değerlendirilmesi için bir araç olarak önerilmiştir ve Kosta Rika'da 5 yaş altı çocukların mortalitesi ile ilgili veri setlerinde uygulanmıştır. Model spline fonksiyonlarını baz alır. Bu fonksiyonlar veri tarafından otomatik olarak belirlenir ve parametrelerle ilişkilendirilir. Bu yöntem, yinelemeli yöntem ile maksimum seviyedeki etkileşimleri yakalama kabiliyetine sahiptir. Yaş grupları, MARS yöntemi ile belirlenmiştir ve analizler SPV v8.2 programı kullanılarak yapılmıştır. Kırılma noktaları yaş gruplarının alt ve üst değerlerini oluşturmaktadır (Yu 2009).

Regresyon analizi bağımsız değişkenin, bağımlı değişken üzerindeki etkisini görmemizi sağlayan doğrusal bir modeldir. MARS analizi ile oluşturulan yaş grupları regresyon analizinde parametrelerin anlamlılığına göre değerlendirilmiştir ve anlamlılık bulunmayan gruplar birleştirilerek yeni yaş grupları oluşturulmuştur (Deichmann ve ark 2002).

Referans aralık üç farklı yöntemle hesaplanır: Parametrik metod, nonparametrik percentile metodu ve robust metodu. Robust metod gözlem sayısı çok küçük olduğunda kullanılır. Bu uygulamada sayı yeterli olduğundan kullanılmamıştır. Normallik varsayımı

sağlanmadığında nonparametrik percentile metodu (NP), sağlandığında ise normal dağılımı baz alan parametrik metod (P) kullanılmıştır.

Referans aralıklar MedCalc Statistical Software Version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software Version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Normallik İncelemesi

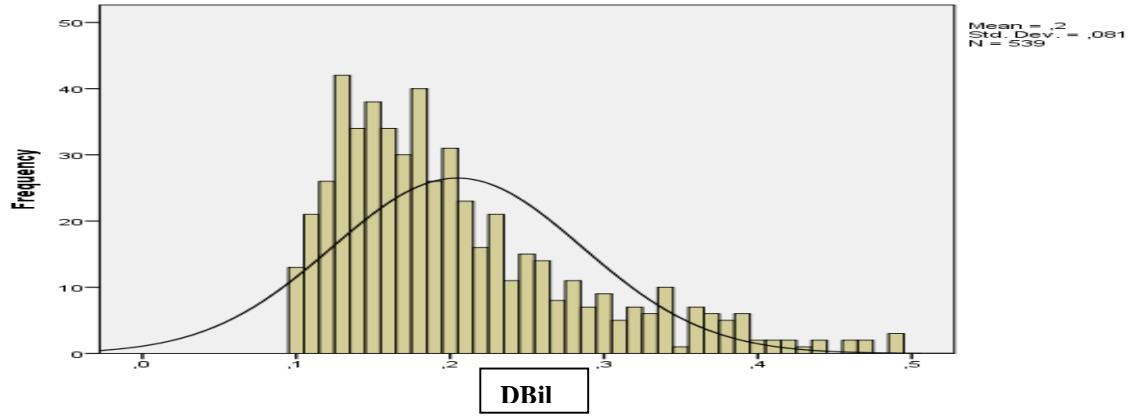
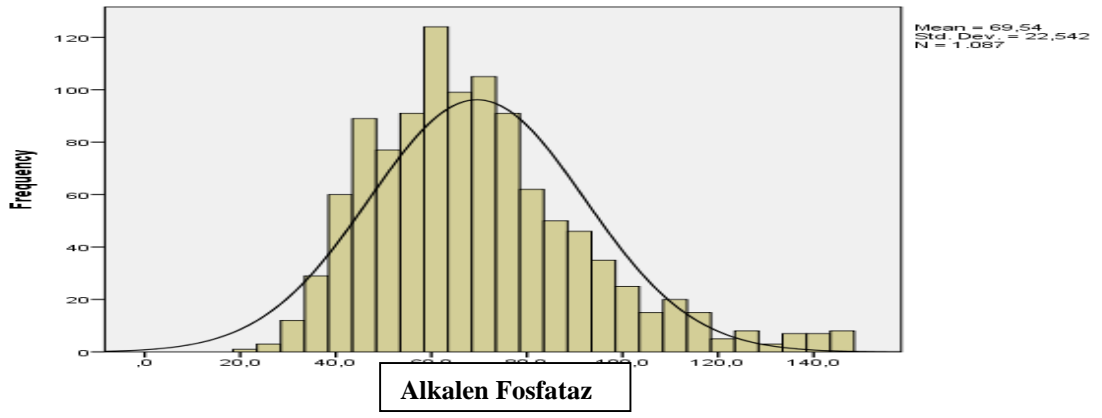
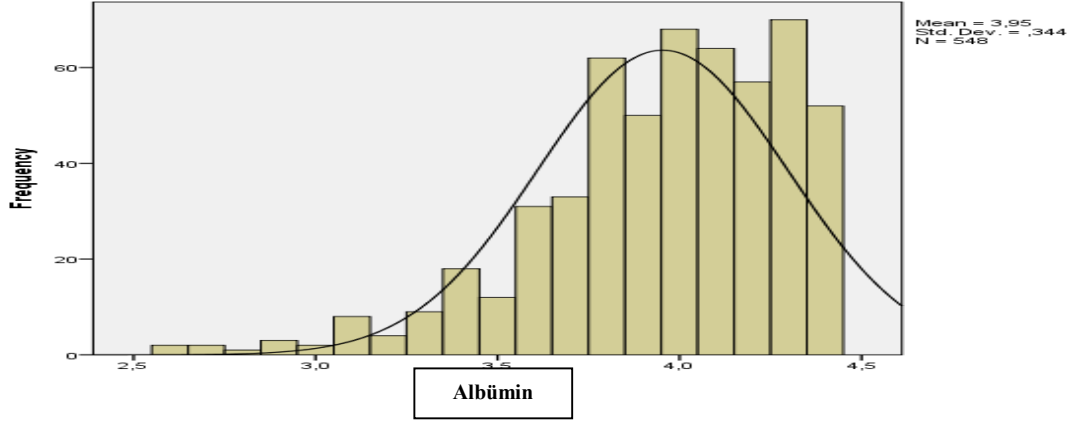
Örneklerimize öncelikle normal dağılıma uygunluk değerlendirilmesi için Shapiro-Wilk analizi uygulandı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1: Shapiro-Wilk Analizi

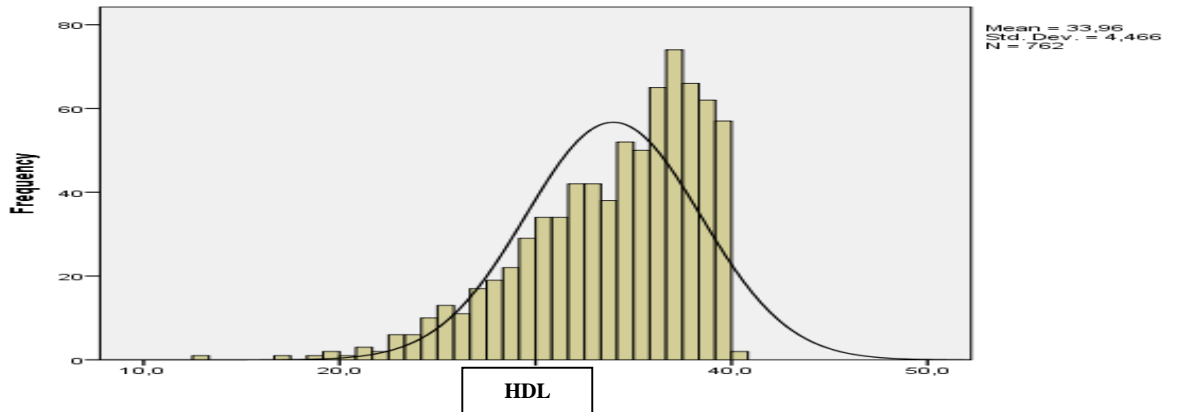
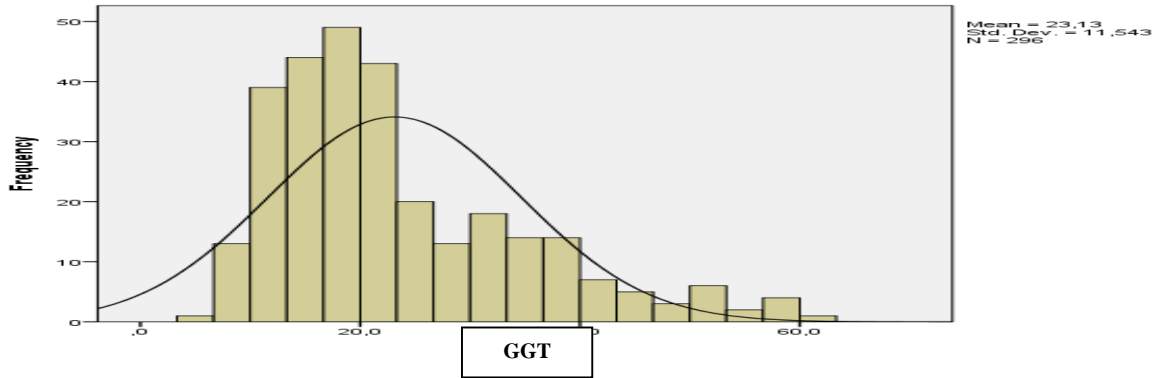
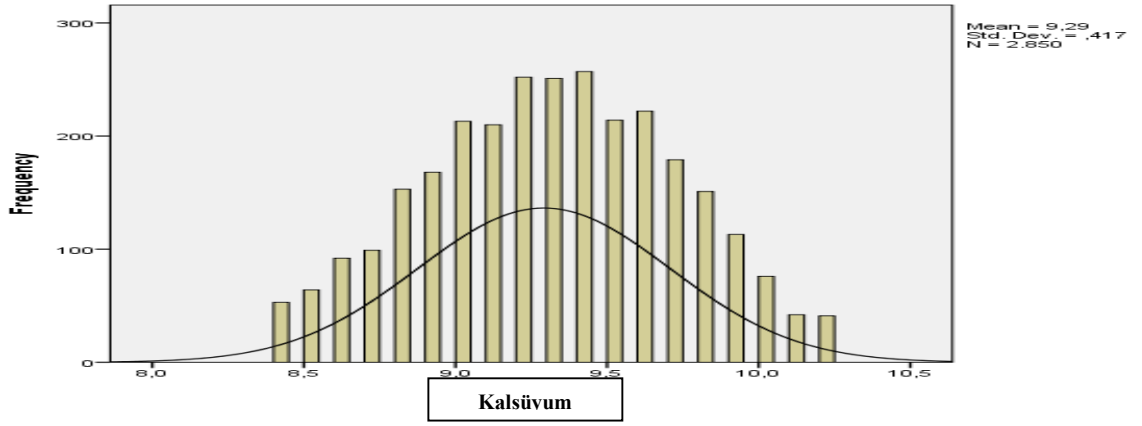
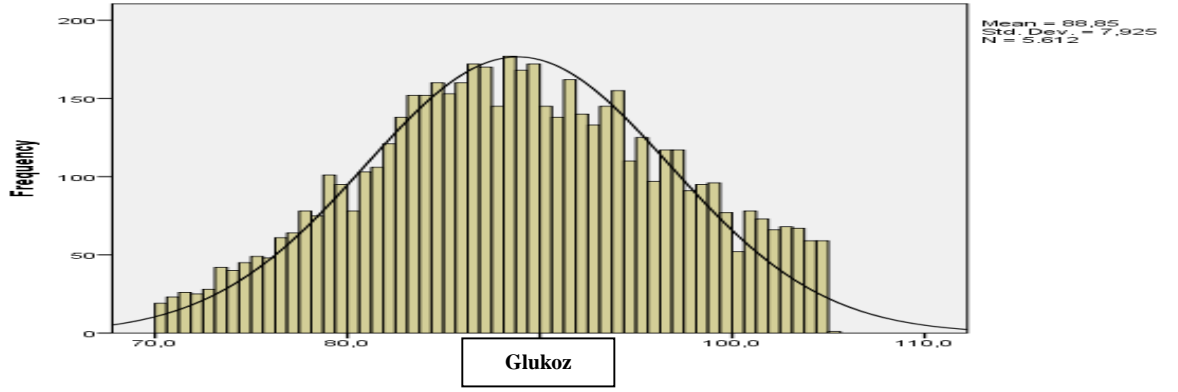
	Shapiro-Wilk		
	İstatistik	Serbestlik Derecesi	P
Albumin	0,923	548	0,000
Alkale Fosfataz	0,952	1087	0,000
BUN	0,957	4541	0,000
CK	0,985	246	0,011
Dbil	0,895	539	0,000
GGT	0,896	296	0,000
Glikoz	0,025	5612	0,000
HDL	0,931	762	0,000
Kalsiyum	0,986	2850	0,000
Kreatinin	0,040	7321	0,000
LDH	0,977	343	0,000
ALT	0,102	8403	0,000
AST	0,149	9067	0,000
Tbil	0,940	618	0,000
TotalKol	0,988	2028	0,000
Total Protein	0,983	475	0,000
Trigliserid	0,975	1699	0,000
Ürik Asit	0,983	1829	0,000

Parametrelerin tamamı normal dağılıma uymamaktadır ( $p < 0,05$ ).

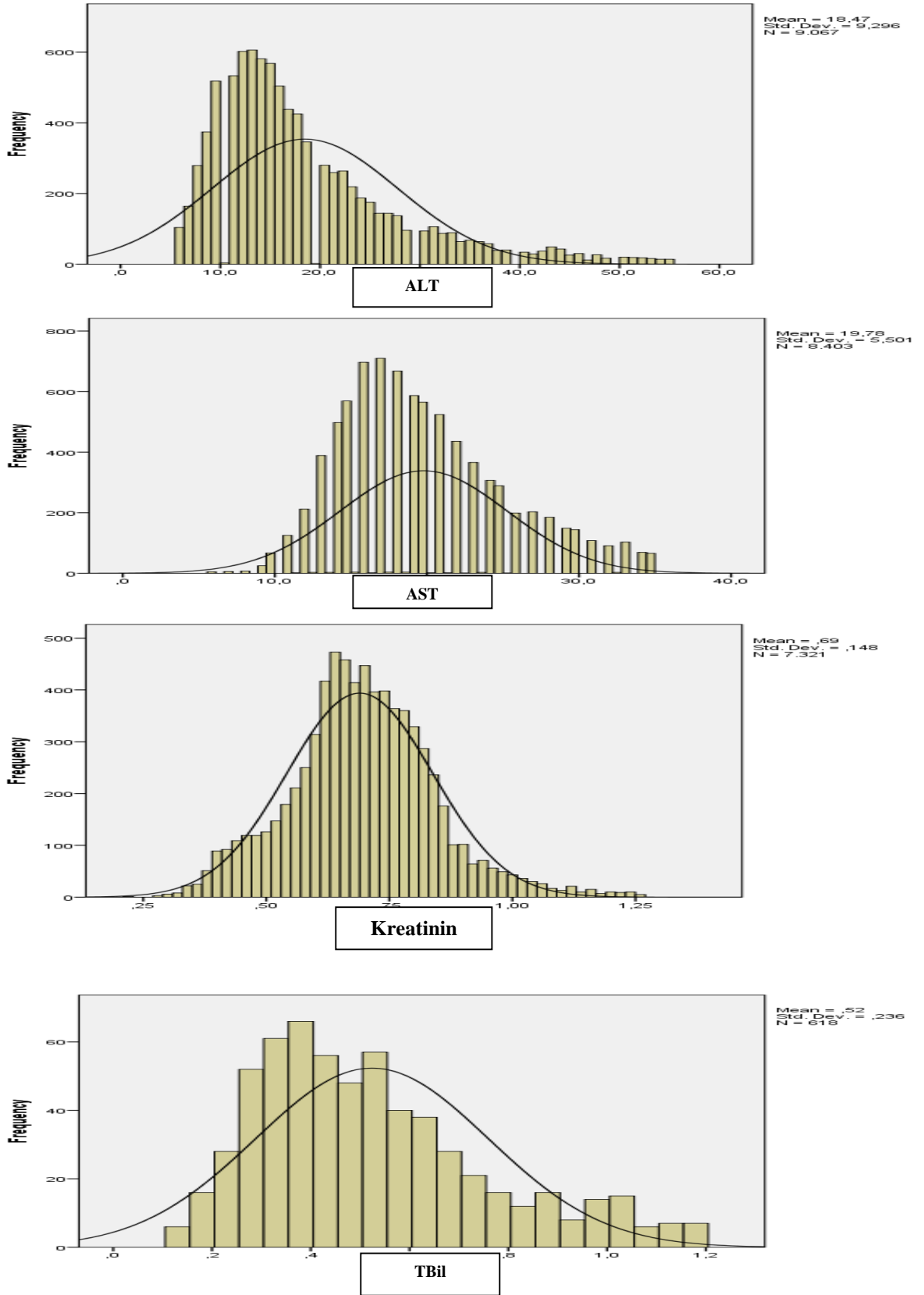
Referans bireylerden elde edilen verilerin dağılımlarının görsel olarak incelenebilmesi için her teste ait histogramlar oluşturuldu (Şekil 4.1-4.5).



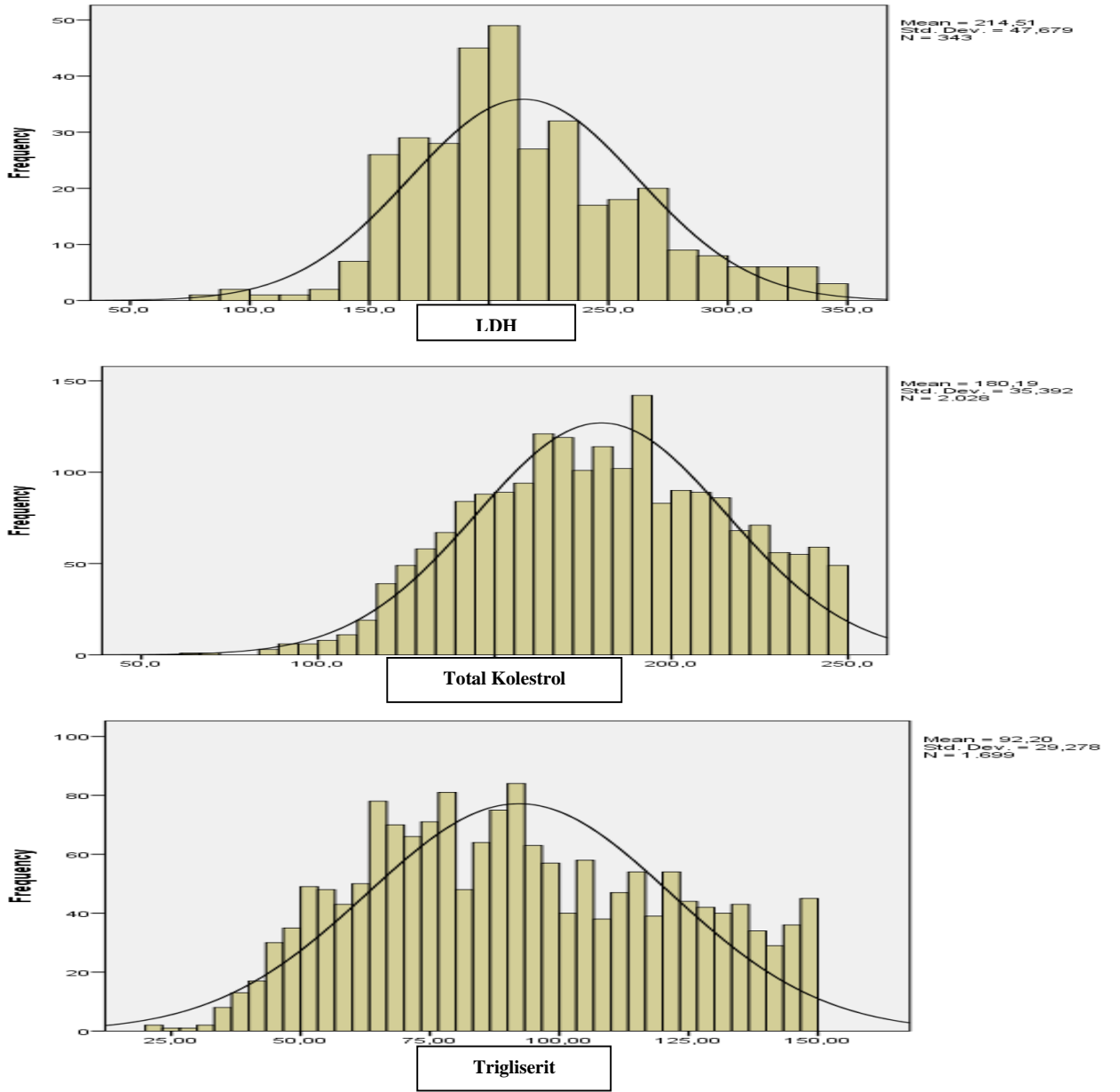
**Şekil 4.1:** Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları



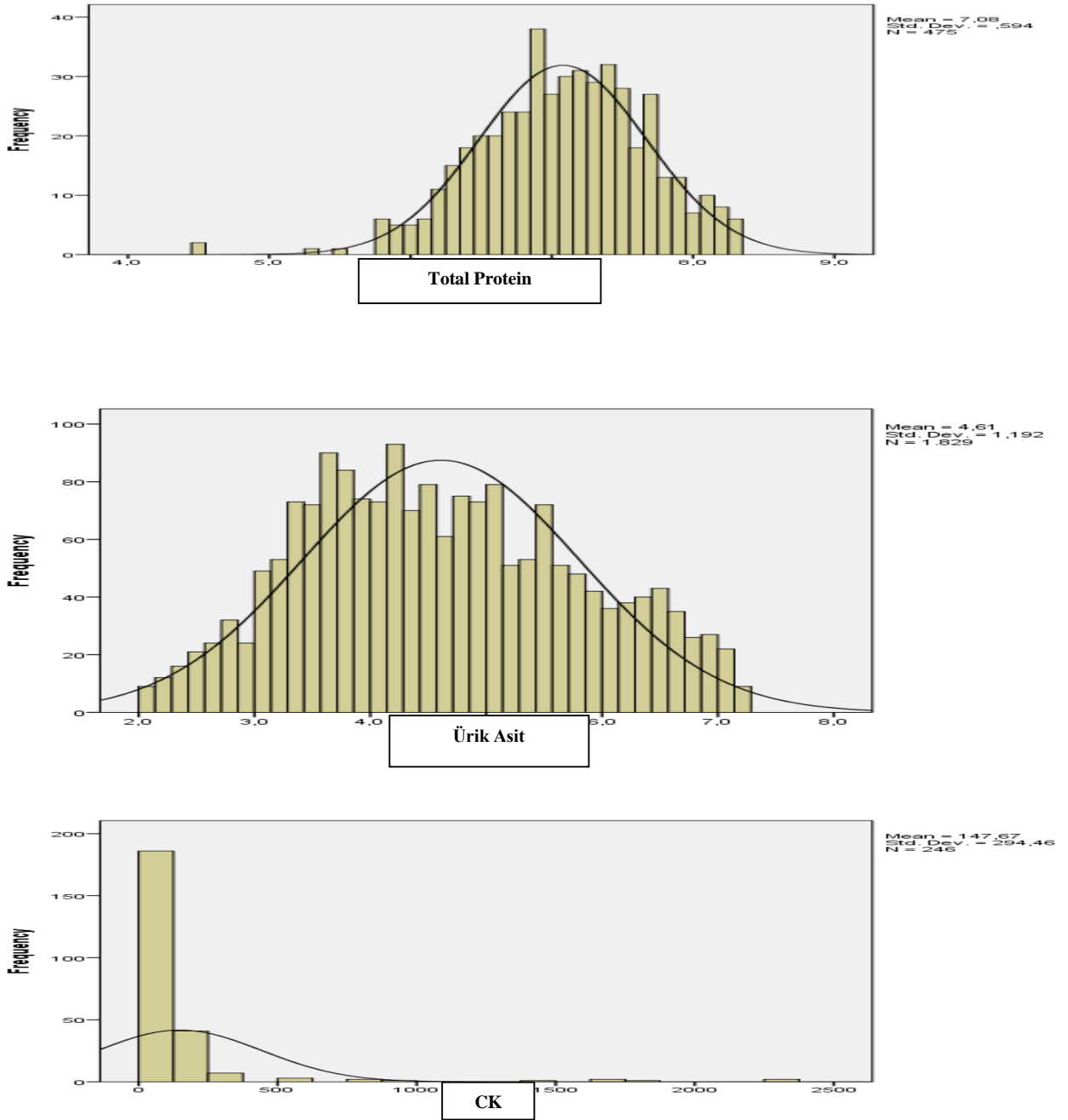
Şekil 4. 2: Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı)



Şekil 4. 3: Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı)



Şekil 4. 4: Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı)

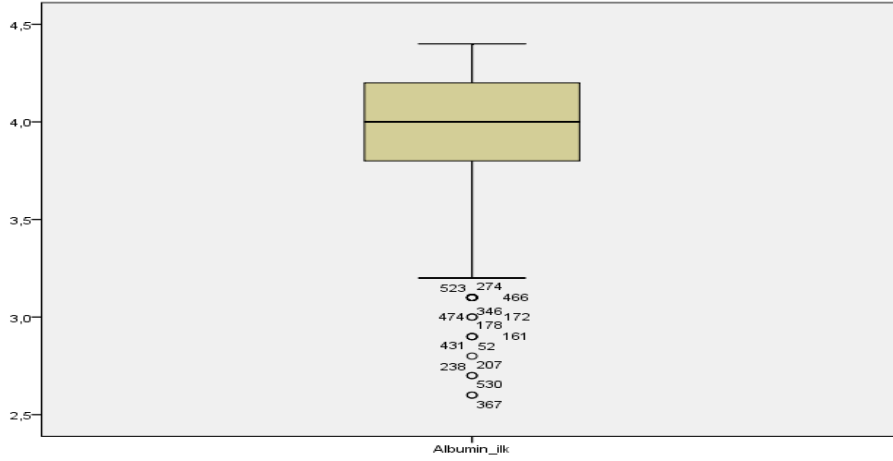


Şekil 4. 5 Referans Bireylerden Elde Edilen Verilerin Dağılımlarının Histogramları(devamı)

## 4.2. Aykırı Değer İncelenmesi

Çalışmaya alınan her bir test için sırasıyla aynı işlemler yapıldığından yalnız albümin hastaları için yapılan işlemler örnek olarak verilmiştir (Şekil 4.6). Çizelgede albümin için hazırlanan veriler görülmektedir. Aykırı değer incelenmesinde Box-plot grafikleri kullanıldı (Ovla ve Taşdelen, 2012).

Sol tarafta verilerin ham halinden elde edilen kutu grafiği, sağ tarafta aykırı değerlerden arındırılmış verilerin kutu grafiği verildi. Örneğin albumin için 3,0'ın altındaki değerler uç değer olarak görölüp, veriden çıkartılmıştır (izelge 4.2).



şekil 4. 6 Aykırı değer incelenmesinde Box-plot grafiği

Çizelge 4.2: Aşırı Uçlar Atılmadan ve Atıldıktan Sonra Parametrelerdeki Veri Sayıları

	N	N Yeni
<b>Albumin</b>	559	544
<b>ALP</b>	1099	1080
<b>BUN</b>	4747	4734
<b>CK</b>	439	422
<b>DBİL</b>	975	959
<b>GGT</b>	652	642
<b>Glikoz</b>	5743	5743
<b>HDL</b>	761	753
<b>Kalsiyum</b>	2958	2958
<b>Kreatinin</b>	7321	6982
<b>LDH</b>	686	679
<b>ALT</b>	8509	8501
<b>AST</b>	6067	5722
<b>TBİL</b>	618	582
<b>Totalkol</b>	2059	2057
<b>Totalprotein</b>	947	944
<b>TRİG</b>	1706	1706
<b>Ürik Asit</b>	1848	1848

Uç değerlerin atılmasından sonra elde edilen verilere göre 47,694 hastadan oluşan çalışmamızın örnek referans kitlesi 46,856 olarak hesaplanmıştır.

#### 4.3. Parametrelerin Dağılımı

Tüm parametrelerin veri sayısı, ortalama ve med değerleri Çizelge 4.3' de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3: Tüm Parametrelerin Veri Sayısı, Ortalama, Med Değerleri

	N	Ort.	Std. Sapma	Med.	Min.	Max.
Albumin	544	4,0	0,3	4,0	3,0	4,4
ALP	1380	67,2	19,2	65,0	21,0	118,0
BUN	4734	11,7	3,4	11,3	5,0	20,8
CK	422	72	31	67	12	146
DBİL	959	0,2	0,0	0,2	0,1	0,3
GGT	642	16,7	7,02	15	4	35,5
Glikoz	5743	88,9	7,9	88,7	70,0	105,0
Hdl	753	34,1	4,2	35,0	22,1	40,0
Kalsiyum	2958	9,3	0,4	9,3	8,4	10,2
Kreatinin	6982	0,7	0,1	0,7	0,4	1,0
LDH	679	212,7	43,7	206,0	95,0	326,0
ALT	8501	19,4	5,0	19,0	6,0	32,8
AST	5722	12,9	3,1	13,0	6,0	18,4
TBİL	582	0,5	0,2	0,5	0,1	1,0
Totalkol	2057	180,3	35,2	180,3	84,7	250,0
Total protein	944	7,1	0,6	7,1	5,5	8,3
TRİG	1706	92,20	29,28	89,81	20,98	149,90
Ürik Asit	1848	4,6	1,2	4,5	2,0	7,2

#### 4.4 Cinsiyete Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

Cinsiyete göre Total Protein dışındaki parametrelerin dağılımları açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Mann-Whitney U  $p < 0,05$ ). Referans aralık hesaplanırken total proteinde cinsiyete göre ayırım yapılmayacaktır. Tüm Parametrelerin Cinsiyete Göre Veri Sayısı, Ortalama, Med ve p Değeri Çizelge 4.4' de verilmiştir.

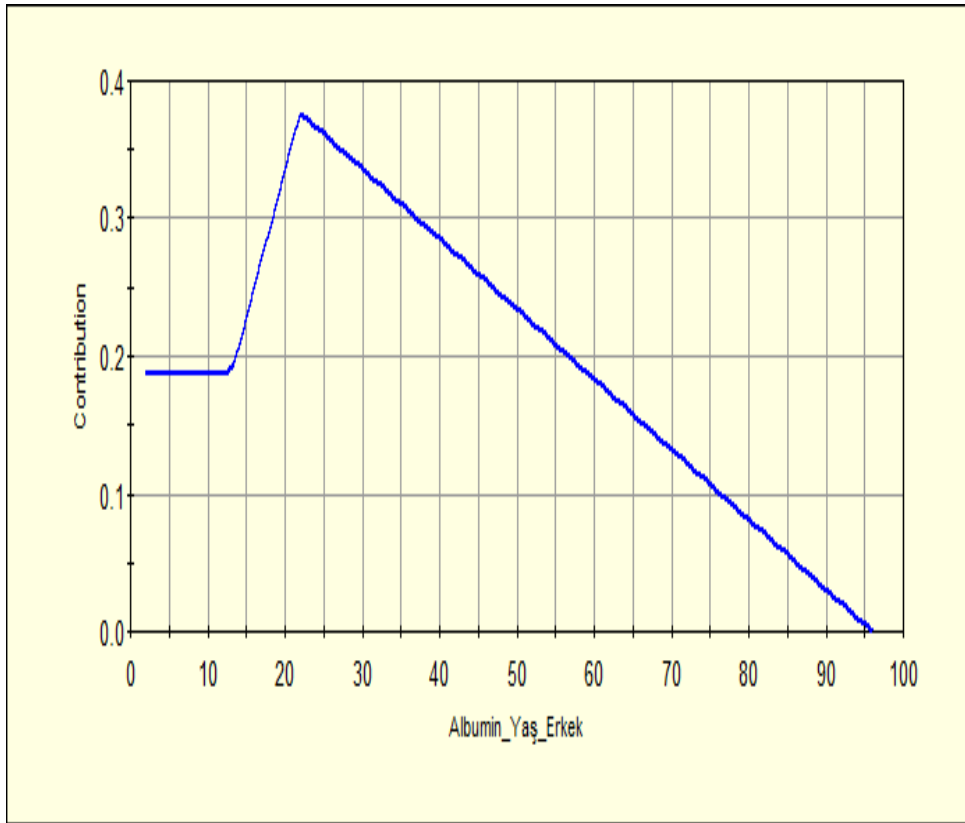


**Çizelge 4.4:** Tüm Parametrelerin Cinsiyete Göre Veri Sayısı, Ortalama, Med ve p Değeri

	N	Erkek	N	Kadın	p
		Ort.±SS Med. (Min.-Maks.)		Ort.±SS Med. (Min.-Maks.)	
<b>Albumin</b>	196	4,02±0,3 4,1 (3,2-4,4)	348	3,97±0,3 4 (3-4,4)	<b>0,044</b>
<b>ALP</b>	638	69,4±18,7 67 (32-118)	742	66,3±19,3 64 (21-118)	<b>0,017</b>
<b>BUN</b>	2501	12,3±3,2 12 (5-20,8)	2233	10,9±3,4 10,3 (5,1-20,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CK</b>	147	89,8±30,6 89 (31-146)	275	63,2±27,2 57 (12-139)	<b>&lt;0,001</b>
<b>DBİL</b>	401	0,18±0,05 0,18 (0,1-0,3)	558	0,17±0,05 0,16 (0,1-0,3)	<b>0,004</b>
<b>GGT</b>	253	19,2±6,8 18 (6-35)	389	15,1±6,7 13 (4-35,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glikoz</b>	2702	89,2±8,1 89,2 (70-105)	3041	88,6±7,8 88,4 (70-105)	<b>0,002</b>
<b>HDL</b>	479	33,7±4,3 34,4 (22,1-40)	274	34,9±3,7 35,7 (22,3-39,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalsiyum</b>	1374	9,3±0,4 9,4 (8,4-10,2)	1584	9,2±0,4 9,2 (8,4-10,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kreatinin</b>	3386	0,74±0,13 0,76 (0,4-1)	3596	0,64±0,1 0,64 (0,4-1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDH</b>	290	220,4±45,6 214 (138-326)	389	206,7±41,3 204 (95-323)	<b>0,015</b>
<b>ALT</b>	3756	20,6±5,04 20 (6-32,88)	4745	18,4±4,8 17,9 (6-32,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST</b>	2092	13,2±3,1 13 (6-18,4)	3630	12,7±3,1 13 (6-18,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TBİL</b>	244	0,53±0,2 0,53 (0,1-1)	338	0,45±0,2 0,42 (0,1-1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Totalkol</b>	895	176,9±36,7 175,7 (84,7-249,8)	1162	182,8±33,9 182,7 (88,9-250)	<b>0,001</b>
<b>Total Protein</b>	382	7,1±0,5 7,1 (5,8-8,3)	562	7,1±0,6 7,1 (5,5-8,3)	0,305
<b>Trigliserid</b>	665	96,8±29,5 95,6 (35,4-149,9)	1041	89,3±28,8 87,04 (20,9-149,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ürik Asit</b>	738	5,2±1,1 5,2 (2-7,2)	1110	4,2±1,06 4,1 (2-7,2)	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.5. Yaş Gruplarının Belirlenmesi

Multivariate adaptive regression splines yöntemi ile yaş grupları aşağıdaki gibi belirlenmiştir. Analiz, SPV v8.2 programı kullanılarak yapılmıştır. Örneğin; aşağıdaki grafiğe göre kırılma noktaları okunarak erkeklerde albumin yaş grupları belirlenebilir. Buna göre yaş grupları 0-14, 14-22, 22-100 olarak belirlenmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4. 7 Erkek Albümin Yaş Grupları ve Kırılma Noktaları

#### 4.6. MARS Analizi ile Edilen Yaş Grupları

Multivariate adaptive regression splines yöntemi ile yaş grupları Çizelge 4.5' de gösterildiği gibi belirlenmiştir.

Çizelge 4.5: Mars Analizi ile Edilen Yaş Grupları

Albumin Erkek	Albumin Kadın	Alkale Fosfataz Erkek	Alkale Fosfataz Kadın	BUN Erkek	BUN Kadın
0-14	0-42	5-18	2-22	0-4	0-4
14-22	42-44	18-22	22-42	4-14	4-12
22-100	44-52	22-25	42-48	14-20	12-33
	52-90	25-30	48-65	20-55	33-35
		30-48	65-103	55-58	35-49
		48-96		58-98	49-52
					52-54
					54-72
					72-96

CK Erkek	CK Kadın	DBİL Erkek	DBİL Kadın	GGT Erkek	GGT Kadın
2-20	10-40	0-15	0-10	0-10	0-18
20-24	40-46	15-20	10-20	10-32	18-24
24-32	46-52	20-60	20-42	32-91	24-52
32-36	52-74	60-65	42-90		52-89
36-40	74-90	65-72			
40-82		72-74			
		74-84			
		84-90			

Glikoz Erkek	Glikoz Kadın	HDL Erkek	HDL Kadın	Kalsiyum Erkek	Kalsiyum Kadın
0-8	0-5	0-8	0-8	0-8	0-20
8-13	5-10	8-90	8-90	8-25	20-42
13-28	10-30			25-30	42-55
28-30	30-70			30-102	55-104
30-81	70-72				
81-83	72-101				
83-101					

Çizelge 4.5: Mars Analizi ile Edilen Yaş Grupları(devamı)

Kreatinin Erkek	Kreatinin Kadın	LDH Erkek	LDH Kadın	ALT Erkek	ALT Kadın
0-20	0-5	0-10	0-10	0-16	0-12
20-90	5-20	10-25	10-22	16-38	12-20
	20-42	25-32	22-25	38-60	20-40
	42-72	32-35	25-28	60-64	40-55
	72-78	35-40	28-36	64-66	55-58
	78-80	40-75	36-38	66-95	58-62
	80-102	75-78	38-42		62-65
		78-82	42-90		65-102
		82-90			

AST Erkek	AST Kadın	TBİL Erkek	TBİL Kadın	TotalKol Erkek	TotalKol Kadın
0-8	0-10	0-18	0-12	0-5	0-42
8-40	10-15	18-22	12-90	5-15	42-90
40-50	15-58	22-32		15-40	
50-58	58-90	32-90		40-90	
58-62	90-105				
62-95					

TRİG Erkek	TRİG Kadın	Ürik Asit Erkek	Ürik Asit Kadın	Total Protein
0-42	0-10	0-8	0-90	0-5
42-90	10-25	8-18		5-15
	25-42	18-95		15-28
	42-84			28-34
				34-38
				38-42
				42-50
				50-95

## 4.7 Regresyon Analizi Anlamlılığına Göre Elde Edilen Yaş Grupları

### 4.7.1 Albumin Kadın Yaş Grupları

Yaş gruplarının belirlenmesinde MARS analizinden elde edilen yaş grupları (Çizelge 4.5) regresyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık bulunmayan yaş grupları birleştirildi ve yeni yaş grupları oluşturuldu. Anlamlılık bulunmayan gruplar birleştirilerek Kadınlarda albumin için yaş grupları 0-42, 42-52, 52-90 olarak belirlenmiştir.

Katsayılar						
Model		Standardize	Olmayan	Standardize	t	Sig.
		Katsayılar		Katsayı		
		B	Standart Hata	Beta		
1	Sabit	3,913	,020		194,275	,000
	Albuminyaş=0-42	,145	,031	,250	4,672	,000

Katsayılar						
Model		Standardize	Olmayan	Standardize	t	Sig.
		Katsayılar		Katsayı		
		B	Standart Hata	Beta		
1	Sabit	3,981	,016		244,019	,000
	Albuminyaş=42-44	-,103	,063	-,090	-1,634	,103

Katsayılar						
Model		Standardize	Olmayan	Standardize	t	Sig.
		Katsayılar		Katsayı		
		B	Standart Hata	Beta		
1	Sabit	3,976	,017		230,272	,000
	Albuminyaş=44-52	-,016	,043	-,020	-,367	,714

Şekil 4.8: Kadınlarda Albumin İçin Yaş Grupları

Yeniden oluşturulan yaş grupları Çizelge 4.6 'da verilmiştir.

**Çizelge 4.6:** Regresyon Analizi ile Değerlendirilip Yeniden Oluşturulan Yaş Grupları

<b>Albumin Erkek</b>	<b>Albumin Kadın</b>	<b>Alkale Fosfataz Erkek</b>	<b>Alkale Fosfataz Kadın</b>	<b>BUN Erkek</b>	<b>BUN Kadın</b>
<b>0-100</b>	<b>0-42</b>	<b>5-18</b>	<b>2-103</b>	<b>0-4</b>	<b>0-4</b>
	<b>42-52</b>	<b>18-22</b>		<b>4-14</b>	<b>4-12</b>
	<b>52-90</b>	<b>22-30</b>		<b>14-20</b>	<b>12-33</b>
		<b>30-96</b>		<b>20-98</b>	<b>33-35</b>
					<b>35-49</b>
					<b>49-52</b>
					<b>52-54</b>
					<b>54-72</b>
					<b>72-96</b>

<b>CK Erkek</b>	<b>CK Kadın</b>	<b>DBİL Erkek</b>	<b>DBİL Kadın</b>	<b>GGT Erkek</b>	<b>GGT Kadın</b>
<b>2-20</b>	<b>10-40</b>	<b>0-90</b>	<b>0-90</b>	<b>0-10</b>	<b>0-18</b>
<b>20-82</b>	<b>40-90</b>			<b>10-91</b>	<b>18-89</b>

<b>Glikoz Erkek</b>	<b>Glikoz Kadın</b>	<b>HDL Erkek</b>	<b>HDL Kadın</b>	<b>Kalsiyum Erkek</b>	<b>Kalsiyum Kadın</b>
<b>0-8</b>	<b>0-5</b>	<b>0-90</b>	<b>0-90</b>	<b>0-8</b>	<b>0-20</b>
<b>8-101</b>	<b>5-10</b>			<b>8-25</b>	<b>20-104</b>
	<b>10-30</b>			<b>25-30</b>	
	<b>30-70</b>			<b>30-102</b>	
	<b>70-101</b>				

<b>Kreatinin Erkek</b>	<b>Kreatinin Kadın</b>	<b>LDH Erkek</b>	<b>LDH Kadın</b>	<b>ALT Erkek</b>	<b>ALT Kadın</b>
<b>0-20</b>	<b>0-102</b>	<b>0-10</b>	<b>0-10</b>	<b>0-16</b>	<b>0-12</b>
<b>20-90</b>		<b>10-82</b>	<b>10-90</b>	<b>16-38</b>	<b>12-20</b>
				<b>38-95</b>	<b>20-40</b>
					<b>40-102</b>

**Çizelge 4.6:** Regresyon Analizi ile Değerlendirilip Yeniden Oluşturulan Yaş Grupları (devamı)

<b>AST Erkek</b>	<b>AST Kadın</b>	<b>TBİL Erkek</b>	<b>TBİL Kadın</b>	<b>TotalKol Erkek</b>	<b>TotalKol Kadın</b>
<b>0-95</b>	<b>0-10</b>	<b>0-18</b>	<b>0-12</b>	<b>0-5</b>	<b>0-42</b>
	<b>10-105</b>	<b>18-22</b>	<b>12-90</b>	<b>5-15</b>	<b>42-90</b>
		<b>22-90</b>		<b>15-40</b>	
				<b>40-90</b>	

<b>TRİG Erkek</b>	<b>TRİG Kadın</b>	<b>Ürik Asit Erkek</b>	<b>Ürik Asit Kadın</b>	<b>Total Protein</b>
<b>0-42</b>	<b>0-84</b>	<b>0-8</b>	<b>0-90</b>	<b>0-5</b>
<b>42-90</b>		<b>8-18</b>		<b>5-95</b>
		<b>18-95</b>		

#### **4.8. Referans Aralık**

Referans aralıklar MedCalc Statistical Software Version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Normallik varsayımı sağlanmadığında nonparametrik percentile metodu (NP), sağlandığında ise normal dağılımı baz alan parametrik metod (P) kullanılmıştır (Çizelge 4.7)

Çizelge 4.7: Elde Edilen Referans Aralık

	Yaş Aralığı	N	Ref. Aralık	Yöntem
<b>Albumin Erkek</b>	<b>0-100</b>	196	3,4-4,4	NP
<b>Albumin Kadın</b>	<b>0-42</b>	139	3,55-4,4	NP
	<b>42-52</b>	71	3,38-4,5	P
	<b>52-90</b>	138	3,3-4,4	NP
<b>Total Protein</b>	<b>0-5</b>	34	5,9-7,5	P
	<b>5-95</b>	725	5,9-8,2	NP
<b>Glikoz Erkek</b>	<b>0-8</b>	275	71,5-102,9	NP
	<b>8-101</b>	2427	73,3-103,7	NP
<b>Glikoz Kadın</b>	<b>0-5</b>	155	72,03-100,4	NP
	<b>5-10</b>	173	71,4-101,3	P
	<b>10-30</b>	1238	73,2-102,7	NP
	<b>30-70</b>	1339	74,8-103,8	NP
	<b>70-101</b>	136	77,8-107,6	P
<b>BUN Erkek</b>	<b>0-4</b>	107	3,47-15,9	NP
	<b>4-14</b>	287	6,32-17,2	NP
	<b>14-20</b>	266	6,5-18,59	NP
	<b>20-98</b>	1841	7,2-19,6	NP
<b>BUN Kadın</b>	<b>0-4</b>	114	5,2-15,7	NP
	<b>4-12</b>	240	5,7-15,6	NP
	<b>12-33</b>	750	5,5-16,4	NP
	<b>33-35</b>	79	5,3-18,6	NP
	<b>35-49</b>	347	5,8-18,3	NP
	<b>49-52</b>	124	6,1-19	NP
	<b>52-54</b>	93	6,5-18,6	P
	<b>54-72</b>	388	8-20,2	NP
	<b>72-96</b>	98	8,1-21,1	P
<b>Kreatinin Erkek</b>	<b>0-20</b>	904	0,41-0,86	NP
	<b>20-90</b>	2482	0,60-0,96	NP
<b>Kreatinin Kadın</b>	<b>0-102</b>	3596	0,44-0,83	NP
<b>Ürik Asit Erkek</b>	<b>0-8</b>	27	2-5,4	P
	<b>8-18</b>	59	2,02-6,7	P
	<b>18-95</b>	652	3,1-7,1	NP
<b>Ürik Asit Kadın</b>	<b>0-5</b>	26	1,7-4,8	P
	<b>5-95</b>	1084	2,5-6,6	NP
<b>Alkalen Fosfataz Erkek</b>	<b>5-18</b>	22	69,8-131,3	P
	<b>18-22</b>	44	34,3-120,6	P



**Çizelge 4.7:** Elde Edilen Referans Aralık (devamı)

	<b>22-30</b>	100	29,02-108,2	P
	<b>Yaş Aralığı</b>	<b>N</b>	<b>Ref. Aralık</b>	<b>Yöntem</b>
	<b>30-96</b>	472	39-111	NP
<b>Alkalin Fosfataz Kadın</b>	<b>2-103</b>	742	34,57-109	NP
<b>ALT Erkek</b>	<b>0-16</b>	477	14-32	NP
	<b>16-38</b>	1749	13-31	NP
	<b>38-95</b>	1530	11-31	NP
<b>ALT Kadın</b>	<b>0-12</b>	302	17-32	NP
	<b>12-20</b>	566	12-28,8	NP
	<b>20-40</b>	1798	11-27	NP
	<b>40-102</b>	2079	11-29	NP
<b>AST Erkek</b>	<b>0-95</b>	2092	7-18	NP
<b>AST Kadın</b>	<b>0-10</b>	316	7,9-18	NP
	<b>10-105</b>	3314	7-18	NP
<b>GGT Erkek</b>	<b>0-10</b>	25	6-24	NP
	<b>10-91</b>	228	10-34	NP
<b>GGT Kadın</b>	<b>0-18</b>	38	5-34	NP
	<b>18-89</b>	351	7-33	NP
<b>TBİL Erkek</b>	<b>0-18</b>	36	0,03-0,8	P
	<b>18-22</b>	20	0,28-1,01	P
	<b>22-90</b>	188	0,25-0,96	NP
<b>TBİL Kadın</b>	<b>0-12</b>	30	0,13-0,87	NP
	<b>12-90</b>	308	0,19-0,88	NP
<b>DBİL Erkek</b>	<b>0-90</b>	401	0,1-0,3	NP
<b>DBİL Kadın</b>	<b>0-90</b>	558	0,1-0,3	NP
<b>Total Kolesterol Erkek</b>	<b>0-5</b>	23	82,1-184,2	P
	<b>5-15</b>	47	105,2-184,4	P
	<b>15-40</b>	484	99,1-237,03	NP
	<b>40-90</b>	341	133,8-256,6	NP
<b>Total Kolesterol Kadın</b>	<b>0-42</b>	776	115,7-239,8	NP
	<b>42-90</b>	386	138,7-248,1	NP
<b>HDL- K Erkek</b>	<b>0-90</b>	479	24,1-39,7	NP
<b>HDL -K Kadın</b>	<b>0-90</b>	274	25,6-39,7	NP
<b>Ca Erkek</b>	<b>0-8</b>	180	8,6-10,1	NP
	<b>8-25</b>	408	8,6-10,2	NP
	<b>25-30</b>	157	8,6-10,1	NP
	<b>30-102</b>	629	8,5-10,0	NP
<b>Ca Kadın</b>	<b>0-20</b>	308	8,5-10,2	NP
	<b>20-104</b>	1276	8,4-10,0	NP

**Çizelge 4.7:** Elde Edilen Referans Aralık (devamı)

	<b>Yaş Aralığı</b>	<b>N</b>	<b>Ref. Aralık</b>	<b>Yöntem</b>
<b>TRİG Erkek</b>	<b>0-42</b>	466	41,7-147,8	NP
	<b>42-90</b>	199	58,1-148,6	NP
<b>TRİG Kadın</b>	<b>0-84</b>	1041	41,7-145,01	NP
<b>CK Erkek</b>	<b>2-20</b>	21	85,6-150,1	P
	<b>20-82</b>	126	31-156,5	NP
<b>CK Kadın</b>	<b>10-40</b>	115	24,6-139	NP
<b>LDH Erkek</b>	<b>0-10</b>	16	237,2-337,6	P
	<b>10-82</b>	274	150,4-322,4	NP
<b>LDH Kadın</b>	<b>0-10</b>	18	189,6-347,8	P
	<b>10-90</b>	371	134-304	NP

## 5. TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlarda yapılan testler; hastalıkların tanısında ve tedavi şeklinin seçiminde, kişilerin hastalıkla ilişkili durumunun değerlendirilmesinde, kullanılacak ilacın dozunda ve bazı durumlarda cerrahi işlemlere karar aşamasında göz önünde bulundurulur (Aslan 2010).

Beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, bölgeler arası farklılıklar, etnik kökünde ki farklılıklar, ırk, yaş ve cinsiyet gibi birçok faktörden dolayı referans değerler etkilenebilir. Bu yüzden test sonuçlarının doğru ve güvenilir referans aralıklarıyla birlikte sunulması çok önemlidir (Çaycı ve ark 2015). Laboratuvarların kendi referans aralıklarını hesaplamaları gerektiği belirtilse de çok az laboratuvar kendi referans aralıklarını oluşturmaktadır (Güngören 2008).

Bölgemiz çeşitli uygarlıklara sahip olduğu için Türkiye'ye örnek bir bölgedir. Eti-Türkü yoğunluğunun bölgemizde Türkiye popülasyon ortalamasının çok üzerinde olması, insanların beslenme alışkanlıklarının ve sosyoekonomik kültürünün diğer bölgelere göre farklı olması, hastanemizde kullanılan cihazlar ve bu cihazlar için kullanılan kitlerin laboratuvar sonuçlarını etkileyebileceği farklı bir referans aralığı olabilme ihtimalini düşündürmektedir. Genellikle laboratuvarlarda kit prospektüslerinde bulunan değerler referans aralık olarak kullanılır. Oysaki her test kitinin içerisinde bulunan prospektüste her laboratuvarın kendi referans değerlerini saptaması gerektiği belirtilir. Ayrıca CLSI ve IFCC referans aralık hesaplanmasında C28 seri dokümanların standardize etmiş ve her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesi için önerilerde bulunmuştur (CLSI 2008 ). Bu yeni doküman (C28-A3), her laboratuvarın başka yerlerde kurulan referans aralıklarını transfer ve denetleme ile kabul edip benimsemesine olanak sağlar. Ayrıca, robust metot gibi alternatif istatistiksel yaklaşımlar, daha az sayıda referans birey ile referans aralıklarının kurulmasını mümkün kılar. Bu nedenle bizim çalışmamızda analiz öncesi dışlama kriterleri ve preanalitik faktörler günümüzde referans aralık çalışmalarına ana rehber olan CLSI tarafından yayınlanan C28-A3 standartlarına göre belirlendi.

Klinik kimyada temel başvuru kaynaklarından olan "TIETZ TEXTBOOK of CLINICAL CHEMISTRY" kitabında kullanılan referans aralıkları dünyada en yaygın

rehber alınanlardandır. Biz de tezimizin tartışmasında bu kitabın önerdiği referans aralıkları kıyas olarak kullandık. Tezimizde adı "TIETZ" olarak geçmektedir.

Ülkemizde direkt ve indirekt yöntemleri kapsayan değişik çalışmalar mevcuttur (Polat 2014, Örkmez 2013, Kalafat 2008). Bizim çalışmamız ise klinik kimya testler açısından bölgemizde yapılan ilk referans aralık çalışmasıdır.

Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 01.01.2015 ve 31.12.2016 tarihleri arasında (2 yıl) sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgileri kullanılarak; sağlıklı bireylerin 18 farklı kan biyokimya testlerinin sonuçlarının referans aralıkları belirlendi ve hem üretici firma tarafından tanımlanan hem de Tietz'deki referans aralıkları ile karşılaştırıldı.

Referans değerleri indirekt yöntemle belirlemek için, 01.01.2015 ve 31.12.2016 tarihleri arasında (2 yıl) sadece bir kez polikliniğe başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hastaların hastane veri bankası bilgileri kullanılarak verileri alındı ve aşağıda belirtildiği gibi belli kriterler uygulanarak filtre edildi. Yapılan bu analizde toplamda 184,147 poliklinik hastasına ait yaklaşık 612,500 adet test sonucu işleme alındı. Hastane Bilgi Yönetim ve Otomasyon (HBYS) kayıtları üzerinden elde edilip bu sonuçlar filtre edildikten sonra 47,694 hasta verisi çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 18,459 erkeklere ait sonuç sayısı, 22,142 kadınlara ait sonuç sayısıdır. Bu test sonuçları göz, kulak burun boğaz, ortopedi, nöroloji, dermatoloji, nöroloji ile fizik tedavi ve rehabilitasyon, genel cerrahi, endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, pediatri, dahiliye, nefroloji, gastroenteroloji polikliniklerinde ayakta tedavi gören hastalara ait sonuçlardır. Yatan hastaların verileri, onkoloji servisi ve polikliniği, acil poliklinik, yoğun bakım, hematoloji verileri değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızda sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu normale uygunluk testleri arasındaki en güçlü testlerden biri olan Shapiro- Wilk Testi kullanılarak yapılmıştır. Normale uygunluk sağlamayan değişkenlerin yani aykırı değerlerin kutu grafikleri Box plot yöntemi ile çizildi (Şekil 4.6). Minimum ve maksimum değerlerin dışında kalan gözlemler aykırı değer olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı. Aykırı(uç) değerlerin atılmasından sonra elde edilen verilere göre 47.694 (Çizelge 4.2) denekten oluşan çalışmamızın örnek referans kitlesi 46.856 denek olarak hesaplanmıştır. Aykırı değerler uzaklaştırıldıktan sonra parametrelerin dağılımı çizelge 4.2' de gösterilmiştir.

Tüm parametrelerin veri sayısı, ortalama, med,  $\pm$  SD değerleri Çizelge 4.3' de gösterilmiştir. İki bağımsız grubun (cinsiyet gibi) istatistiksel karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Cinsiyete göre parametrelerin karşılaştırılması Çizelge 4.4' de gösterilmiştir. Cinsiyete göre Total Protein dışındaki parametrelerin dağılımları açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Mann-Whitney U  $p < 0,05$ ). Referans aralık hesaplanırken total proteinde cinsiyete göre ayırım yapılmamıştır (Çizelge 4.4). Biz cinsiyete göre referans aralık hesaplanmasında her parametrede anlamlı fark bulurken, TIETZ 'de Albümin, BUN, DBİL, TBİL, Glikoz, Kalsiyum, LDH, Ürik Asit parametrelerinde cinsiyete göre ayırım yoktur.

Yaş grupları MARS yöntemi ile belirlenmiştir Analiz, SPV v8.2 programı kullanılarak yapılmıştır. MARS analizi ile edilen yaş grupları Çizelge 4.6' da gösterilmiştir. Yaş gruplarının belirlenmesinde MARS analizinden elden edilen veriler regresyon analizi ile değerlendirildi. Anlamlılık bulunmayan yaş grupları birleştirildi ve yeniden oluşturulan yaş grupları Çizelge 4.6' daki gibi değerlendirildi.

Referans aralıklar MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirildi. Normallik varsayımı sağlanmadığında nonparametrik percentile metodu (NP), sağlandığında ise normal dağılımı baz alan parametrik metod (P) kullanılmıştır. Elde edilen referans aralıklar Çizelge 4.7' de gösterilmiştir.

Araştırmacılar teknolojinin gelişmesi ile referans aralıklarını nasıl daha kolay hesaplayacaklarını bulmaya çalışmışlar. Özellikle hastane verilerinin dijital olarak hasta bilgi sisteminden kayıt edilmeye başlamasından bu yana ellerindeki bu hasta verileri ile neler yapılabileceği düşünülmüştür. İlk olarak Ferré-Masferrer ve ark.'nın (1999) yayınladıkları bir makalede skewness ve kurtosis'e bağlı çok karışık ve geniş dağılımlar ortaya çıkmadığı durumlarda, hasta verilerinin belirli kısıtlamalar ile referans aralığı belirlemede kullanılabileceğini göstermişlerdir. 1995 yılında kendi 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 edilmiştir.

Grossi ve ark. (2005) yayınladıkları makalede 1997 - 1999 yılları arasındaki 3 yıllık sürede laboratuvarlarına başvuran 197,350 hastanın 23 farklı 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 kullanılmıştır.

Ülkemizde de benzer çalışmalar 2000 yılından beri yapılmaya başlanmıştır. Balcı'nın (2006) yaptığı çalışmada oluşturulan gruplar 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 yatan hastalar, 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 ayırımı 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 hesaplanmıştır.

Enli (2001) ise "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 yapmıştır.

İlçöl ve Aslan (2006) Bursa İli'nde 40 biyokimyasal parametrenin indirekt yöntemle referans aralığını hesaplamışlardır. 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 etmişlerdir.

Polat (2014); direkt ve indirekt yöntemler kullanılarak sağlıklı bireylerde 27 klinik kimya testinin referans aralıklarını belirlemiştir. Bizim çalışmamız ise klinik kimya testler açısından bölgemizde yapılan ilk referans aralık çalışmasıdır.

Özarda ve arkadaşları'nın yaptığı Türkiyede kullanılan yaygın biyokimyasal analitlerin referans aralığı araştırması çalışmasında Kreatinin, Tbil, GGT, CK, ALP,

AST(kadın), ALT (kadın), ve UA erkek için referans aralıklarının üst sınırlarında orta ve belirgin farklılıklar bulmuşlardır (Özarda ve ark 2014).

Bizim çalışmamızda albumin (ALB) 'i MARS analizi ile alt gruplara bölündü ve regresyon analizi uygulandı. Üretici firma tarafından kullanılan referans aralığında cinsiyet ayrımı yapılmaksızın yaş aralığı da 0-1 yaş, 1-14 yaş, 14-100 yaş olarak belirtilmiştir. TIETZ de aynı şekilde cinsiyet ayrımı yapılmamış ve yaş aralığı 0-4-gün, 4gün-14 yaş, 60-90 yaş, 90 yaş ve üzeri olmak üzere 4 grupta referans aralıklar belirtilmiştir. Bizim bulduğumuz yaş aralıkları ise erkekte 0-100 yaş ve kadında 0-42,42-52, 52-90 olarak belirlenmiş ve cinsiyete göre de kadın erkek arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur. Albüminde özellikle orta ve ileri yaşlarda değerler üretici firmanın değerlerinden daha düşük, TIETZ ile kıyaslandığında daha yüksek çıkmıştır. Tietz ve üretici firma değerlerinde aralık genişken bizim referans aralıklarımızın daha dar sınırlarda bulunduğu görülmüştür. (Çizelge 5.1-5.2).

Ülkemizde yapılan Kalafat (2008)'in çalışmasında da albumin referans aralığı cinsiyete göre belirlenmiş ancak referans aralıklarımız ve yaş grublamamız farklıdır. Yıldız Balcı ve ark (2006) İstanbul da yaptığı tez çalışmasında ise 65 yaşına kadar cinsiyet farkı saptamamış ve tüm yaş gruplarında bizim referans limitlerimiz daha düşüktür.

**Çizelge 5.1:** Erkek Cinsiyette Albümin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (g/dL)				ÜRETİCİ FIRMA (g/dL)				TIETZ (g/dL)			
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
ALBÜMİN (g/dL) p=0.044	0-100	196	3,4	-	4,4	NP	0-1 yaş	3,8	-	5,4	0-4 gün	2,8	-	4,4
							1-14 yaş	3,8	-	5,4	4 gün- 14 yaş	3,8	-	5,4
							14-100 yaş	3,5	-	5	60- 90 yaş	3,2	-	4,6
											90- üstü	2,9	-	4,5

**Çizelge 5.2:** Kadın Cinsiyette Albümin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (g/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (g/dL)			TIETZ (g/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
ALBÜMİN (g/dL) p=0.044	0 - 42	348	3,55	-	4,4	NP	0-1 yaş	3,8	-	5,4	0-4 gün	2,8	-	4,4
	42 - 52		3,38	-	4,5		1-14 yaş	3,8	-	5,4	4 gün- 14 yaş	3,8	-	5,4
	52 - 90		3,3	4,4	14-100 yaş		3,5	-	5	90- üstü	2,9	-	4,5	
					60- 90 yaş		3,2	-	4,6					

Total Protein parametresinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Üretici firmada cinsiyet ve yaş ayrımı yapmamıştır. Tietz ise cinsiyet ayrımı yapmadan 11 farklı yaş grubunda total protein değeri belirtmiştir.

Glikoz testinde; hem cinsiyet hem yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılar bulundu. Bulduğumuz değerler Tietz ile karşılaştırıldığında yetişkin yaşlarda üst limit daha düşük değerlerde bulundu. Üretici firmanın belirtmiş olduğu değerler ile bizim değerlerimiz kıyaslandığında ise çalışmamızda alt ve üst limitler daha yüksek değer bulundu (Çizelge 5.3-5.4).



Glikoz analitinde, Balcı (2006) ve Kalafat (2008)'in çalışmalarında alt limitler bizim çalışmamızdan düşük, üst limitler daha yüksek ve referans aralık daha geniştir. Polat (2014) ise Glikoz değerlerinde cinsiyetler arası fark bulamamıştır.

**Çizelge 5.3:** Erkek Cinsiyette Glikoz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
GLU (mg/dL) p=0,002	0-8 yaş	275	72	-	103	NP	0-1 gün	40	-	60	KORDON	45	-	90
							1-28 gün	50	-	80	PREMATÜRE	20	-	60
											NEONATAL	30	-	60
	8-101 yaş	2427	74	104			1-18 yaş	60	-	100	YENİDOĞAN 1 gün	40	-	60
											>1 gün	50	-	80
							18-100 yaş	70	-	100	ÇOCUK	60	-	100
											YETİŞKİN	74	-	106
	60-64 yaş	82	-	115										
	> 90 yaş	75	-	121										

**Çizelge 5.4:** Kadın Cinsiyette Glikoz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
GLU (mg/dL) p=0,002	0-5 yaş	155	72	-	100	P	0-1 gün	40	-	60	KORDON	45	-	90
	5-10 yaş	173	71	-	101	NP	1-28 gün	50	-	80	PREMATÜRE	20	-	60
											NEONATAL	30	-	60
	10-30 yaş	1238	73	-	103	NP	1-18 yaş	60	-	100	YENİDOĞAN 1 gün	40	-	60
	30-70 yaş	1339	75	-	104	NP					>1 gün	50	-	80
							ÇOCUK	60	-	100				
							YETİŞKİN	74	-	106				
							60-64 yaş	82	-	115				
	70-101 yaş	136	78	-	108	P	18-100 yaş	70	-	100	> 90 yaş	75	-	121

BUN için cinsiyetler arasında çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Üretici firma BUN referans aralıklarını cinsiyete ve yaşa göre sunarken, TIETZ sadece yaş gruplarına göre ayırıp sunmuştur. Bizde ise, BUN testi için erkek cinsiyette 4 farklı alt yaş grubu ve kadın cinsiyette 9 farklı alt yaş grubu bulundu. BUN testi için elde ettiğimiz sonuçları, üretici firmanın sunmuş olduğu referans aralıkları ile karşılaştırdığımızda, 50 yaş ve üzeri kadınlarda hem üst hem alt referans limit değerleri düşük bulundu. 60 yaş üstü kadınlarda bulduğumuz referans aralık değerleri ise yaş ile bağlantılı ve orantılı olarak yükselmişti. Kadın cinsiyette 50 yaş altında bulduğumuz değerler üretici firma değerlerine oranla daha düşük çıkmıştır (Çizelge 5.5-5.6). Bölgemiz çalışmalarından Kalafat (2008)'in Mersin çalışmasında BUN referans aralıklarında cinsiyetler arası bir fark gözlenmemiştir. Ancak 60 yaş ve sonrasında yaşla orantılı olarak değerler yükselmiştir. Bizde ise üretici firma BUN referans aralıklarını cinsiyete ve yaşa göre sunarken, TIETZ sadece yaş gruplarına göre ayırıp sunmuştur, BUN testi için erkek cinsiyette 4 farklı alt yaş grubu ve kadın cinsiyette 9 farklı alt yaş grubu bulundu. Erzurum da yapılan Polat (2014)'in çalışmasında ise BUN testi için cinsiyetler arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark vardır.

**Çizelge 5.5:** Erkek Cinsiyette BUN Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FIRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
BUN (mg/dL) $p<0,01$ P<0,001	0-4 yaş	107	3,47	-	15,9	NP	0-50 yaş	8,9	-	21	KORDON	21	-	40
	4-14 yaş	287	6,32	-	17,2						PREMATÜRE 1 HAFTA	3	-	25
											<1 yaş	4	-	19
	14-20 yaş	266	6,5	-	18,59		BEBEK-ÇOCUK	5	-	18				
							18-60 yaş	6	-	20				
	20-98 yaş	1841	7,2	-	19,6		50-100 yaş	8,4	-	25,7	60-90 yaş	8	-	23
									>90	10	-	31		

**Çizelge 5.6:** Kadın cinsiyette BUN referans değerleri ve yaş aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">P&lt;0,001</div> (mg/dL) p<0,01	0-4 yaş	114	5,2	-	15,7	NP	0-50 yaş	7	-	18,7	KORDON	21	-	40
	4-12yaş	240	5,7	-	15,6						PREMATÜRE 1 HAFTA	3	-	25
	12-33 yaş	750	5,5	-	16,4						<1 yaş	4	-	19
	33-35 yaş	79	5,3	-	18,6						BEBEK-ÇOCUK	5	-	18
	35-49 yaş	347	5,8	-	18,3	P	50-100 yaş	9,8	-	20,1	18-60 yaş	6	-	20
	49-52 yaş	124	6,1	-	19						60-90 yaş	8	-	23
	52-54 yaş	93	6,5	-	18,6						>90	10	-	31
	54-72 yaş	388	8	-	20,2									
	72-96 yaş	98	8,1	-	21,1									

Çalışmamızda, kreatinin parametresinde cinsiyetler arası anlamlı fark bulundu. TIETZ de 18 yaş ve sonrasında cinsiyet ayrımı yapıldığı görülmektedir. Erkek cinsiyette yaş aralığı iki alt grup olarak kadın cinsiyette ise tek yaş grubu olarak bulundu. TIETZ yaş grubunu kordon, yeni doğan, bebek, çocuk, erişkin olarak sınıflandırmaktadır. Üretici firma ise tek yaş grubu vermiştir. Hem üretici firma hem de TIETZ tarafından sunulan referans aralık değerlerinde erkek cinsiyette belirtilen referans aralık değerleri kadın cinsiyetin değerlerinden yüksek bulunmasına rağmen, biz 0-20 yaş aralığında ki erkeklerde kadınların değerlerine oranla referans aralık değerlerini daha düşük bulduk. Geri kalan yaş gruplarında erkek cinsiyet referans aralık değerlerinin hem alt hem üst limitleri kadınlardan yüksek bulundu (Çizelge 5.7-5.8).

Kreatinin parametresinde çalışmamızda cinsiyetler arası anlamlı fark bulundu. Erkek cinsiyette yaş aralığı 2 alt grup olarak kadın cinsiyette ise tek yaş grubu olarak değerlendirildi. Kalafat ve ark (2008)'nın çalışması erkek ve kadın cinsiyette 4 alt yaş grubu bulmuş ve referans aralık daha geniştir. Enli ve ark.(2003) Denizli'de yaptığı çalışmada kadın alt ve üst limitleri 0,6-1,1 (mg/dL) bulmuştur. Bu değerler bizim çalışmamızdaki kadın referans limitlerinden daha yüksektir.

**Çizelge 5.7:** Erkek Cinsiyette Kreatinin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)				ÜRETİCİ FIRMA (mg/dL)				TIETZ (mg/dL)			
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
KREA (mg/dL) p<0,001	0-20 yaş	904	0,41	-	0,86	NP	0-100 yaş	0,72	-	1,25	KORDON	0,6	-	1,2
											YENİ DOĞAN 1-4 gün	0,3	-	1
											BEBEK	0,2	-	0,4
											ÇOCUK	0,3	-	0,7
	20-90 yaş	2482	0,6	-	0,96	NP	0-100 yaş	0,72	-	1,25	ERİŞKİN	0,5	-	1
											18-60 yaş	0,9	-	1,3
											60-90 yaş	0,8	-	1,3
											>90 yaş	1	-	1,7

**Çizelge 5.8:** Kadın Cinsiyette Kreatinin Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FIRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
KREA (mg/dL) p<0,001	0-102 yaş	3596	0,44	-	0,83	NP	0-100 yaş	0,72	-	1,25	KORDON	0,6	-	1,2
											YENİ DOĞAN 1-4 gün	0,3	-	1
											BEBEK	0,2	-	0,4
											ÇOCUK	0,3	-	0,7
											ERİŞKİN	0,5	-	1
											18-60 yaş	0,9	-	1,3
											60-90 yaş	0,8	-	1,3
											>90 yaş	1	-	1,7

Ürik asite ait referans aralıklarında, iki cinsiyette de yaşla orantılı olarak anlamlı artış tespit ettik. Üretici firmanın değerlerine oranla kadın cinsiyetinde ilerleyen yaşlarda bizim bulduğumuz değerler daha yüksek çıktı (Çizelge 5.9 -5.10).

Ürik asite ait referans aralıklarında, iki cinsiyette de yaşla orantılı olarak anlamlı artış bulundu. Polat (2014) 'ın çalışmasında erkeklerde ürik asit referans değeri bizim çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur. Kadınlarda ise bizim 0-5 yaş aralığımız daha düşüktü 5 yaş üstü benzer bulundu. Özarda ve ark. (2004)'nın bulduğu kadın referans aralık bizim referans aralımıza göre daha dar sınırlar içerisinde bulunurken erkek referans aralığı benzerdir.

**Çizelge 5.9:** Erkek Cinsiyette Ürik Asit Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
ÜRİKASİT (mg/dL) p<0,001	6-8 yaş	27	2	-	5,4	P					ÇOCUK	2	-	5,5
	8-18 yaş	59	2,02	-	6,7	P	0-100 yaş	3,5	-	7,2				
	18-95 yaş	652	3,1	-	7,1	NP					ERKEK	3,5	-	7,2

**Çizelge 5.10:** Kadın Cinsiyette Ürik Asit Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
ÜRİK ASİT (mg/dL) p<0,001	0-5 yaş	26	1,7	-	4,8	P					ÇOCUK	2	-	5,5
	5-95 yaş	1084	2,5	-	6,6	NP	0-100 yaş	2,6	-	6		KADIN	2,6	-

Alkalin fosfataz (ALP), MARS analizi ile alt gruplara bölündü ve regresyon analizi uygulandı. Üretici firmanın sunduğu limitler, bizim bulduğumuz referans aralıkları ile kıyaslandığında, firma tarafından sunulmuş referans aralıklarının üst limitleri bizim bulduklarımızdan daha yüksekti. Tietz ile kıyaslandığında ise bizim bulduğumuz üst limitler daha yüksek çıkmıştır. Üretici firmada cinsiyete göre bir ayırım yapılmamıştır. Tietz de cinsiyete göre ayırım yapılmış ve 20-50 yaş, >60 yaş, 60-90 yaş olmak üzere 3 farklı yaş grubunda referans aralıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,017) ve erkekler kendi



aralarında 4 alt yaş grubunda anlamlı farklılık gösterirken kadınlarda yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı ve birleştirildi (Çizelge 5.11-5.12).

Alkaleen fosfatazda başka bir önemli farklılık Balcı ve ark. çalışmasında tüm analitler için aynı yaş gruplarını kullanarak referans aralık önermiş, biz böyle yapmadık (Balcı 2006). Çünkü biyokimyasal analitlerin çeşitli yaş aralıklarında farklı değişimleri vardır ve ulusal/uluslararası birçok çalışma ve yayında bu şekilde dizayn edilmiştir. Polat (2014)'ın yaptığı bir başka çalışmada ALP yaş aralığı belirtilmemiştir. Sadece cinsiyetler arası anlamlılık görülmüştür.

**Çizelge 5.11:** Erkek Cinsiyette Alkaleen Fosfataz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI U/L			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA U/L			TIETZ U/L				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
ALKALEN FOSFATAZ U/L p=0,017	5 - 18 yaş	22	70	-	131	P	0-12yaş	0	-	500	20-50 yaş	38	-	94
	18-22 yaş	44	34	-	121		12-15 yaş	0	-	750	>60 yaş	43	-	88
	22-30 yaş	100	29	-	108		15-100 yaş	40	-	150	60-90 yaş	-	-	-
	30-96 yaş	472	39	-	111									

**Çizelge 5.12:** Kadın Cinsiyette Alkalen Fosfataz Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI U/L			ÜRETİCİ FİRMA U/L				TIETZ U/L				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
ALKALEN FOSFATAZ U/L p=0,017	2-103 yaş	742	35	-	109	NP	0-12yaş	0	-	500	20-50 yaş	28	-	78
							12-15 yaş	0	-	750	>60 yaş	40	-	111
							15-100 yaş	40	-	150	60-90 yaş	-	-	-

AST analizinde cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Tietz'de hem cinsiyet farklılığı var, hem de yaş grupları detaylı (beş grup) değerlendirilmiştir. Üretici firma ise, cinsiyet ayrımı önermemekte ve erkeklerde yaş referans aralık farklılığında belirtmemiştir. Bizim çalışmamızda ise, erkeklerde üç, kadınlarda dört farklı yaş grubu oluştu. Yaş gruplarına göre de, Tietz ve üretici firma tarafından önerilenden farklı yaş grupları gözlemlendi (Çizelge 5.13-5.14).

AST analitinde Özarda ve ark.(2004) erkeklerde alt limitleri bizim bulduğumuz değerlerden daha düşük, üst limitleri ise daha yüksek bulmuşlardır. Kadınlarda ise bizim alt limitlerimiz Özarda çalışmasındaki limitlerden yüksek bulunurken üst limitler benzer bulunmuştur.

**Çizelge 5.13:** Erkek Cinsiyette AST Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			ÜRETİCİ FİRMA (U/L)			TIETZ (U/L)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
AST (U/L) p<0,001	0-16 yaş	477	14	-	32	NP	0-100 yaş	5	-	34	0-10 gün	47	-	150
											10 gün- 24 ay	9	-	80
	16-38 yaş	1749	13		31						24 ay-60 yaş	15	-	40
											60-90 yaş	19	-	48
	38-95 yaş	1530	11		31						>90 yaş	11	-	38

Çizelge 5.14: Kadın cinsiyette AST referans değerleri ve yaş aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			ÜRETİCİ FİRMA (U/L)			TİETZ (U/L)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
AST (U/L) p<0,001	0-12 yaş	302	17	-	32	NP	0-100 yaş	5	-	34	0-10 gün	47	-	150
	12-20 yaş	566	12	-	29						10 gün- 24 ay	9	-	80
	20-40 yaş	1768	11	-	27						24 ay-60 yaş	13	-	35
	40-102 yaş	2079	11	-	29						60- 90 yaş	9	-	36
											>90 yaş	18	-	30

ALT, cinsiyetler arası anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p < 0,001$ ). ALT aktivitesinde kadın ve erkek referans aralıkları arasında anlamlı vardır (Çizelge 5.15-5.16). Tietz ve firma değerlerinden farklı referans aralıkları bulundu. Özarda ve ark.(2004) ise erkeklerde 8-45 U/L kadınlarda 6-26 U/L bulmuşlardır. Özarda ve ark.(2004) referans aralıkları daha yüksek ve geniştir.

**Çizelge 5.15:** Erkek cinsiyette ALT referans değerleri ve yaş aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			ÜRETİCİ FIRMA (U/L)			TIETZ (U/L)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
ALT (U/L) $p < 0,001$	0-95 yaş	2092	7	-	18	NP	0-100 yaş	0	-	55	Yenidoğan ve 12 aya kadar	13	-	45
											12 ay -60 yaş	10	-	40
											60-90 yaş	13	-	40
											>90 yaş	6	-	38

**Çizelge 5.16:** Kadın Cinsiyette ALT Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			ÜRETİCİ FIRMA (U/L)			TİETZ (U/L)									
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT				
ALT (U/L) p<0,001	0-10 yaş	316	8	-	18	NP	0-100 yaş	0	-	55	Yenidoğan ve 12 aya kadar	13	-	45				
															12 ay -60 yaş	7	-	35
	10-105 yaş	3334	7	-	18										60-90 yaş	10	-	28
															>90 yaş	5	-	24

GGT için bulunan referans aralık limitleri firma ve Tietz değerleri ile farklılık gösterdi. Üst sınır GGT aktivitesi kadınlarda erkeklere göre düşük bulundu (Çizelge 5.17-5.18). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla karşılaştığımızda erkeklerde çalışmamızda 0-10 yaş grubun da alt ve üst limit sırasıyla 6-24, 10-91 yaş grubunda 10-34 U/L bulunurken, Polat(2014) çalışmasında 6,93-44,93 U/L bulmuştur. Özarda ve ark.(2004) erkek alt ve üst limiti 7-34 U/L olarak bildirmişlerdir. Kadın cinsiyette de değerler farklılık

göstermektedir. Bu durum örnek sayısından yöntem ve otoanalizör farklılığından kaynaklanmış olabilir.

**Çizelge 5.17:** Erkek Cinsiyette GGT Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			ÜRETİCİ FİRMA (U/L)			TIETZ (U/L)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
GGT (U/L) p<0,001	0-10 yaş	25	6	-	24	NP	0-100 yaş	12	-	64	KORDON KANI	11	-	134
											0-1 ay	0	-	151
											1-2 ay	0	-	114
											2-4 ay	0	-	81
											4-7 ay	0	-	34
	10-91 yaş	228	10	-	34	NP					7-12ay	0	-	23
											1-2yaş	0	-	24
											2-5 yaş	1	-	20
											5-10 yaş	3	-	22
											10-15 yaş	3	-	25
											YETİŞKİN	2	-	30

**Çizelge 5.18:** Kadın Cinsiyette GGT Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA (U/L)			TIEZ (U/L)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
GGT (U/L) p<0,001	0-18 yaş	38	5	-	34	NP	0-100 yaş	9	-	36	KORDON KANI	11	-	134
											0-1 ay	0	-	151
											1-2 ay	0	-	114
											2-4 ay	0	-	81
											4-7 ay	0	-	34
	18-89 yaş	351	7	-	33	NP					7-12ay	0	-	23
											1-2yaş	0	-	24
											2-5 yaş	1	-	20
											5-10 yaş	3	-	22
											10-15 yaş	3	-	20
											YETİŞKİN	1	-	24

Total bilirubine ait indirekt referans aralıkları, üretici firma tarafından sunulmuş limitlerle kıyaslandığında her iki cinsiyette de alt limitleri daha yüksek üst limitleri daha düşük bulduk. Tietz tarafından belirtilen referans aralıkları ile kıyasladığımızda alt limitlerimiz daha düşüktü. Üst limitlerde farklılık yoktu. Total bilirubin kadın cinsiyette referans aralığında yaş ile orantılı olarak alt ve üst limitlerde artış bulduk (Çizelge 5.19-5.20).

Polat (2014)'in çalışmasında total bilirubin referans aralığı, Tietz ve firma referans aralık değerleri ile paralellik göstermesine karşın cinsiyetler arasında istatistiki açıdan anlamlı fark bulundu. Total bilirubin referans değerlerimizin üst limiti, üretici firma ve



Tietz değerlerinden düşük bulundu. Ülkemizde yapılan bir başka çalışma Kanmaz-Özer (2013)'in referans aralığı çalışmasıdır. Kanmaz (2013)'ın bulunduğu Total bilirubine ait indirekt referans aralıkları, üretici firma tarafından sunulmuş limitlerle kıyaslandığında her iki cinsiyette de hem alt limitleri hem üst limitleri tüm yaş gruplarında daha düşük bulundu.

**Çizelge 5.19:** Erkek Cinsiyette TBİL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
TBİL (mg/dL) p<0,001	0-18 yaş	36	0,03	-	0,8	P	0-1 gün	0	-	8	KORDON	<2	-	<2
											0-1 gün	<8	-	1,4-8,7
											1-2 gün	<12	-	3,4-11,5
											3-5 gün	<16	-	1,5-12
	18-22 yaş	20	0,28	-	1,01	P	3-5 gün	0	-	15	>5 gün-60 yaş	0,3	-	1,2
											60-90 yaş	0,2	-	1,1
											5-7 gün	0	-	15
	22-90 yaş	188	0,25	-	0,96	NP	1-100 yaş	0,2	-	1,2	>90	0,2	-	0,9

**Çizelge 5.20:** Kadın Cinsiyette TBİL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
TBİL (mg/dL) p<0,001	0-12 yaş	30	0,13	-	0,87	NP	0-1 gün	0	-	8	KORDON	<2	-	<2
											0-1 gün	<8	-	1,4-8,7
							1-2 gün	0	-	12	1-2 gün	<12	-	3,4-11,5
											3-5 gün	<16	-	1,5-12
							12-90 yaş	308	0,19	-	0,88	NP	3-5 gün	0
	60-90 yaş	0,2	-	1,1										
	5-7 gün	0	-	15	>90	0,2							-	0,9

Direkt bilirubin, indirekt yöntemle referans aralıklarında cinsiyetler ve yaşlar arasında anlamlı fark bulunamadı (p<0,004). Bulunan bu değerler üretici firmanın belirtmiş olduğu değerler ve Tietz ile oldukça benzerdir (Çizelge 5.21). Direkt bilirubin, referans aralıklarında cinsiyet ve yaşlar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,004). Kalafat (2008)'ın Mersin çalışmasında da tüm yaş gruplarında ve cinsiyetlerde farklılık saptanmazken Polat ve ark.(2014) çalışmasında Direkt bilirubin testi için direkt yöntemle bulunan referans aralıklarında kadınlarda daha düşük çıkan değerler görülmüş olup cinsiyetler arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark gözlemlendiğinden bahsedilmiştir.

**Çizelge 5.21:** Kadın Ve Erkek Cinsiyette DBİL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)				ÜRETİCİ FIRMA (mg/dL)				TIETZ (mg/dL)			
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
DBİL (mg/dL) p<0,004	0-90yaş	959	0,1	-	0,3	NP	0-100 yaş	0	-	0,5	-	-	-	<1,1

Total kolesterol için üretici firma referans aralıklarında kadın-erkek ayrımı yapılmamış sadece iki yaş grubu belirtilmiştir. Oysa ki bizim çalışmamızda kadın ve erkek arasında total kolesterol değerleri anlamlı derecelerde farklıydı (p=0,001). Kolesterol için, dünyada halen en fazla ölüme neden olan Miyokard Enfarktüsünün (MI) patogenezini oluşturan arteriosklerozun en önemli predispozan faktörlerinden olduğu belirtilmektedir (Yöntem ve ark 2017). Üst limit 200 mg/dL ile sınırlandırılmaya çalışılmaktadır. Bizim deneklerimizde ise özellikle erkeklerde olmak üzere üst limit 200'ün üzerindedir. Belkide bizim yaşam stilimiz ve beslenme alışkanlıklarımızla üst limitimiz daha yüksek denilebilir. Ancak Türkiye ya da bölgemizdeki MI frekansını da bilmek gerekir. Eğer Türkiye ortalamasının üzerinde ise yinede üst limiti 200 mg/dL'nin altında tutmak daha doğru olur denilebilir.

Bizim çalışmamızda kadın ve erkek arasında total kolesterol değerleri anlamlı derecelerde farklıydı (Çizelge 5.22-5.23). Enli ve ark.(2003)'nın Denizli'de yaptığı çalışmada cinsiyetler arası ayrım yapılmamış ve kolestrol alt limitleri bizim bulduğumuz değerlerden daha yüksek bulunurken üst limitleri daha düşük bulunmuş.

**Çizelge 5.22:** Erkek Cinsiyette TKOL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
TKOL (mg/dL) p=0,001	0-5 yaş	23	82	-	184	P	0-18 yaş	0	-	170	KORDON	44	-	103
											0-4 yaş	114	-	203
											5-9 yaş	121	-	203
											10-14 yaş	119	-	202
											15-19 yaş	113	-	197
	5-15 yaş	47	105	-	184	P	0-18 yaş	0	-	170	20-24 yaş	124	-	218
											25-29 yaş	133	-	244
											30-34 yaş	138	-	254
											35-39 yaş	146	-	270
											40-44 yaş	151	-	268
	15-40 yaş	484	99	-	237	NP	18-100 yaş	0	-	200	45-49 yaş	158	-	276
											50-54 yaş	158	-	277
											55-59 yaş	156	-	276
											60-64 yaş	159	-	276
											65-69 yaş	158	-	274
40-90 yaş	341	134	-	257	NP	18-100 yaş	0	-	200	>70 yaş	144	-	265	

**Çizelge 5.23:** Kadın Cinsiyette TKOL Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
TKOL (mg/dL) p=0,001	0-42 yaş	776	116	-	240	NP	0-18 yaş	0	-	170	KORDON	50	-	108
											0-4 yaş	112	-	200
											5-9 yaş	126	-	205
											10-14 yaş	124	-	201
											15-19 yaş	119	-	200
											20-24 yaş	122	-	216
											25-29 yaş	128	-	222
											30-34 yaş	130	-	230
	42-90 yaş	386	139	-	248	NP	18-100 yaş	0	-	200	35-39 yaş	140	-	242
											40-44 yaş	147	-	252
											45-49 yaş	152	-	265
											50-54 yaş	162	-	285
											55-59 yaş	172	-	297
											60-64 yaş	172	-	297
											65-69 yaş	171	-	303
>70 yaş	173	-	280											

HDL-Kol; referans aralık değerlerinde üretici firmada cinsiyetler arası ayırım yok iken bizde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,001$ ). Üretici firma değerlerine göre daha dar bir referans aralık tespit edildi. Kadın cinsiyette erkek cinsiyete oranla alt limit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulundu ( $p < 0,001$ ).

HDL-K analitinde tek yaş grubunda cinsiyetler arası anlamlı farklılıklar bulduk. Kanmaz-Özer(2013) çalışmasında HDL-K analiti için erkeklerde 5 alt yaş grubu, kadınlarda 3 alt yaş grubu bulmuştur. Kadın ve erkek referans aralıklarının alt ve üst limitleri bizim çalışmamıza göre yüksektir (Çizelge 5.24-5.25).

**Çizelge 5.24:** Erkek cinsiyette HDL-K referans değerleri ve yaş aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
HDL-K (mg/dL) $p < 0,001$	0-90 yaş	479	24	-	40	NP	0-100 yaş	40	-	60	KORDON	6	-	53
											5-9 yaş	38	-	75
											10-14 yaş	37	-	74
											15-19 yaş	30	-	63
											20-24 yaş	30	-	63
											25-29 yaş	31	-	63
											30-34 yaş	28	-	63
											35-39 yaş	29	-	62
											40-44 yaş	27	-	67
											44-49 yaş	30	-	64
50-54 yaş	28	-	63											

**Çizelge 5.25: Kadın Cinsiyette HDL-K Referans Değerleri Ve Yaş Aralıkları**

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
HDL-K (mg/dL) p<0,001	0-90 yaş	274	26	-	40	NP	0-100 yaş	40	-	60	KORDON	13	-	56
											5-9 yaş	36	-	73
											10-14 yaş	37	-	70
											15-19 yaş	35	-	74
											20-24 yaş	33	-	79
											25-29 yaş	37	-	83
											30-34 yaş	36	-	77
											35-39 yaş	34	-	82
											40-44 yaş	34	-	88
											44-49 yaş	34	-	87
50-54 yaş	37	-	92											

Trigliserite ait referans aralıkları, üretici firma tarafından sunulmuş limitlerle kıyaslandığında firma tarafından sunulan referans aralıktan daha düşük limitler bulduk (Çizelge 5.26-5.27). Üretici firma değerlerinde cinsiyet ve yaş ayrımı görülmez iken hem yaşlar arasında hem de cinsiyetler arasında anlamlı farklılıklar tespit ettik (p<0,001).

Trigliserit analizinde hem cinsiyetler arasında hem de erkek yaş grupları arasında anlamlı fark saptadık. Enli ve ark.(2003)'nın yaptığı çalışmada kadın referans alt ve üst limiti bizim kadın referans limitimizden daha düşük bulunmuş.

**Çizelge 5.26:** Erkek Cinsiyette TRİG Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TİETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
TRİG (mg/dL) p<0,001	0-42 yaş	466	42	-	148	NP	0-100 yaş	0	-	150	KORDON	13	-	95
											0-9 yaş	30	-	100
											10-14 yaş	32	-	125
											15-19 yaş	37	-	148
											20-24 yaş	44	-	201
											25-29 yaş	46	-	249
											30-34 yaş	50	-	266
	42-90 yaş	199	58	-	149	NP					35-39 yaş	54	-	321
											40-44 yaş	55	-	320
											45-49 yaş	58	-	327
											50-54 yaş	58	-	320
											55-59 yaş	58	-	286
											60-64 yaş	58	-	291
											> 65 yaş	55	-	260



**Çizelge 5.27:** Kadın Cinsiyette TRİG Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
TRİG (mg/dL) p<0,001	0-84 yaş	1041	42	-	145	NP	0-100 yaş	0	-	150	KORDON	11	-	76
											0-9 yaş	35	-	110
											10-14 yaş	37	-	131
											15-19 yaş	39	-	124
											20-24 yaş	36	-	131
											25-29 yaş	37	-	144
											30-34 yaş	39	-	150
											35-39 yaş	40	-	176
											40-44 yaş	45	-	191
											45-49 yaş	46	-	214
											50-54 yaş	52	-	233
											55-59 yaş	55	-	262
											60-64 yaş	56	-	239
> 65 yaş	60	-	240											

CK analitinde her iki cinsiyette de üretici firma değerleri ile kıyaslandığında bizim referans aralıklarımız daha dar sınırlarda bulundu (Çizelge 5.28-5.29). Özarda ve ark. (2004)'nın yaptığı çalışmada kadın referans aralığı alt ve üst limitlerde daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde ise biz 2-20 yaş aralığında alt ve üst limitleri 86-150 U/L, 20-82 yaş aralığında 31-157 U/L bulduk. Özarda (2004) ise erkeklerde alt limiti 66 U/L üst limiti 362 U/L bulmuştur.

**Çizelge 5.28:** Erkek Cinsiyette CK Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			YÖNTEM	ÜRETİCİ FİRMA (U/L)			TETZ (U/L)				
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT		YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
CK (U/L) p<0,001	2-20 yaş	21	86	-	150	P	0-100 yaş	30	-	200	YETİŞKİN	38	-	174
											20-60 yaş	52	-	200
	20-82 yaş	126	31	-	157	NP					>90 yaş	21	-	203

**Çizelge 5.29:** Kadın Cinsiyette CK Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)				ÜRETİCİ FIRMA (U/L)				TIETZ (U/L)			
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
CK (U/L) p<0,001	10-40 yaş	115	25	-	139	NP	0-100 yaş	29	-	168	YETİŞKİN	26	-	140
											20-60 yaş	35	-	165
	40-90 yaş	160	19	-	138	NP					>90 yaş	22	-	99

Kalsiyum referans aralığında üretici firma referans değerlerinde ve Tietz'de cinsiyet ayrımı bulunmazken bizim kalsiyum sonuçlarında; kadın ve erkek cinsiyet arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,001$ ) (Çizelge 5.30-5.31)

Polat (2014)'ın çalışmasında da Ca testi cinsiyetler arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmasına rağmen genel anlamda tüm çalışmalarda bulunan referans aralık değerleri paralellik göstermektedir, Balcı(2006) çalışmasında ise 3-12 yaş grubu diğer gruplardan istatistik olarak anlamlı düzeyde farklılık gözlenmiştir. Diğer yaş ve cinsiyet grupları arasında farklılık gözlemlenmemiştir.

**Çizelge 5.30:** Erkek Cinsiyette Ca Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)											
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT							
Ca (mg/dL) p<0,001	0-8 yaş	180	8,6	-	10,1	NP	0-100 yaş	8,4	-	10,2	KORDON	8,2	-	11,2						
																PREMATÜRE	6,2	-	11	
	8-25 yaş	408	8,6	-	10,2											0-10 gün	7,6	-	10,4	
																	10 gün-24 ay	9	-	11
	25-30 yaş	157	8,6	-	10,1												24 ay-12 yaş	8,8	-	10,8
																	12-18 yaş	8,4	-	10,2
																	18-60 yaş	8,6	-	10
	30-102 yaş	629	8,5	-	10												60-90 yaş	8,8	-	10,2
																	> 90 yaş	8,2	-	9,6

**Çizelge 5.31:** Kadın Cinsiyette Ca Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (mg/dL)			ÜRETİCİ FİRMA (mg/dL)			TIETZ (mg/dL)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	
Ca (mg/dL) p<0,001	0-20 yaş	308	8,5	-	10,2	NP	0-100 yaş	8,4	-	10,2	KORDON	8,2	-	11,2
											PREMATÜRE	6,2	-	11
											0-10 gün	7,6	-	10,4
											10 gün-24 ay	9	-	11
	20-104 yaş	1276	8,4	-	10						24 ay-12 yaş	8,8	-	10,8
											12-18 yaş	8,4	-	10,2
											18-60 yaş	8,6	-	10
											60-90 yaş	8,8	-	10,2
											> 90 yaş	8,2	-	9,6

Laktat dehidrogenaza ait indirekt referans aralıkları üretici firma tarafından sunulmuş değerlerle kıyaslandığında bizim bulduğumuz değerler daha yüksekti. Biz cinsiyetler arası anlamlı (p=0,015) fark bulurken; Tietz'de ve üretici firma verilerinde cinsiyet ayrımı yoktu (Çizelge 5.32-5.33).

LDH aktivitesi referans aralığında cinsiyetler arası anlamlı fark saptadık. Balcı (2006) çalışmasında cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmemiştir. Kanmaz-Özer (2013) tarafından yapılan çalışmada LDH analitinin hem alt hem üst limitleri bizim çalışmamızda çok daha yüksek bulunmuş durumdadı

**Çizelge 5.32:** Erkek Cinsiyette LDH Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			ÜRETİCİ FIRMA (U/L)			TIETZ (U/L)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
LDH (U/L) p=0,015	0-10 yaş	16	237	-	338	P								
							0-100 yaş	125	-	220	Erişkin	208	-	378
	10-82 yaş	274	150	-	322	NP								

**Çizelge 5.33:** Kadın Cinsiyette LDH Referans Değerleri ve Yaş Aralıkları

	YAŞ ARALIĞI	ÖRNEK SAYISI	REFERANS ARALIĞI (U/L)			ÜRETİCİ FIRMA (U/L)			TIETZ (U/L)					
			ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YÖNTEM	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT	YAŞ ARALIĞI	ALT LİMİT	-	ÜST LİMİT
LDH (U/L) p=0,015	0-10 yaş	18	190	-	348	P								
	10-90 yaş	371	134	-	304	NP	0-100 yaş	125	-	220	Erişkin	208	-	378

## 6. SONUÇ

1. İlimiz Eti-Türk yoğun olan bir bölge olup nüfus yapısı Türkiye'den farklılık göstermektedir.
2. Çalışmamızda rutin kullanılan 18 biyokimya parametresi seçilmiştir.
3. Çalışmamız, öncelikle tüm parametrelerde uluslararası kabul gören Tietz'in önerdiği referans aralıkları ve üretici firmanın referans aralıklarıyla karşılaştırılmıştır.
4. Çalışmamıza 46.856 örnek dahil edilmiş ve örneklerin değerlendirilmesi, referans aralık oluşturulmasında sırası ile; normale uygunluk için Shapiro-Wilk, aykırı değer belirlenmesinde Box-plot, cinsiyet önemlilik için Mann-Whitney U, yaş grupları belirlenmesinde MARS ve yaş gruplarının önemliliğinin saptanmasında Regresyon analizleri kullanılarak sonuçlar oluşturulmuştur. Çalışmamız, bu anlamda ülkemizde ilk olma özelliği taşımaktadır.
5. Sonuçlarımızda Tietz ve üretici firmanın önerdiği referans aralıklara göre cinsiyet ve yaş aralıklarında anlamlı farklılıklar bulundu.
6. Total protein hariç diğer 17 parametrede total kolesterol (TKOL), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserit (TRİG), glikoz (GLU), ürik asit (ÜA), BUN, total protein (TPRO), total bilirubin (TBİL), direkt bilirubin (DBİL), albumin (ALB), gamma-glutamil transferaz (GGT), alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve Kalsiyum (Ca) cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).
7. Yaş gruplarının belirlenmesinde MARS analizinden elden edilen veriler regresyon analizi ile değerlendirildi. Total protein hariç; Albümin erkekte tek kadında 3 yaş grubu, Alkalen fosfataz erkekte 4, kadında 1 yaş grubu, BUN erkekte 4, kadında 9 yaş grubu, Kreatin Kinaz, Direk Bilirubin,  $\gamma$ -Glutamil transferaz ve LDH her iki cinsiyette de 2 yaş grubu, Glikoz erkekte 2, kadında 5 yaş grubu, Kalsiyum erkekte 4, kadında 2 yaş grubu, HDL kolestrol her iki cinsiyette de tek yaş grubu, Kreatinin erkekte 2, kadında tek yaş grubu, ALT



erkeklerde 3, kadında 4 yaş grubu, AST erkeklerde tek kadında 2 yaş grubu, Total Bilirubin erkeklerde 3, kadında 2 yaş grubu, Total kolesterol erkeklerde 4, kadında 2 yaş grubu, Trigliserit erkeklerde 2, kadında tek yaş grubu, Ürik Asit erkeklerde 3, kadında tek yaş grubu bulundu.

8. Alkalen Fosfataz kadın cinsiyette yaş grupları arasında anlamlılık çıkmadığı için tüm gruplar birleştirildi.
9. Çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer önemli sonuç ise Albumin üst referans sınırlarımızdır. Diğer çalışmalara göre düşük bulundu ve albumin düşüklüğü gibi görülmektedir. Bu sonucun il hastanelerini kapsayacak daha geniş kapsamlı çalışma ile karşılaştırmaya ihtiyacı vardır.
10. Çalışmamızda IFCC ve CLSI'in önerdiği gibi her bölgenin hatta mümkünse her hastanenin kendi referans aralığının saptanması gerekliliği vurgulanmış oldu.
11. Genellikle kullandığımız uluslararası referans aralıkları yerine kendi referans aralıklarımızı kullanmamız; bazı başvuruların normal iken hasta ya da referans aralık dışında iken normal gibi davranmamızın ve yanlış yönlendirmemizin önüne geçebileceği görüldü.
12. Çalışmamızın sadece hastanemizi kapsamaması, bazı yaş ve cinsiyet gruplarında veri sayımızın düşük olmasına neden oldu.
13. Çalışmamızın kısıtlılığı ise bölgede tek hastahane yapmış olmak. İlimizdeki diğer hastaneleride dahil edebilseydik daha fazla veri ile referans aralığı oluşturmuş olurduk.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Arseneau E.** Biochemical Reference Intervals In Geriatrics: A Systematic Review And Examination Of The Influence Of Morbidity On Creatinine Reference Intervals. Masters of Degree, McMaster University, **2014**.
2. **Aslan D.**, Referans Aralıkların Hesaplanması. Klinik Laboratuvarlarda Yöntem Seçimi Değerlendirilmesi Ve Laboratuvara Uygulanması Kurs Kitabı. 1. Baskı. Ankara, Türk Biyokimya Derneği, **2000**: 80-119.
3. **Ateş K.** Adıyaman İlinde 18-65 Yaş Sağlıklı Erişkin Kişilerde Hematolojik Referans Değerlerin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Adıyaman Üniversitesi, Adıyaman, **2017**.
4. **Badimon JJ., Badimon L., Fuster V.** Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* **1990**;85(4):1234-41
5. **Balcı Y.** Laboratuvar Hasta Verileri Kullanılarak Biyokimya Testlerinde Referans Aralıkları Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, **2006**.
6. **Banu Hızlı Z.** Bursa İlinde 18 – 45 Yas Arası Sağlıklı Bireylerde Vitaminlerin Ve Antioksidan Parametrelerin Referans Aralıklarının Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Bursa, **2006**.
7. **Bendz H., Sjödin I., Toss G., et al.** Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy—a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* **1996**;240:357-365.
8. **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** : 73-74
9. **Burtis CA., Ashwood ER., Bruns DE.** Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed., **2006**:803-8
10. **Burtis CA., Ashwood ER.** Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. Philadelphia, **1994**:790-1
11. **Burtis CA., Ashwood ER.** Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed. Philadelphia, **1999**:1136-7
12. **Cerioti F., Hinzmann R., Panteghini M.** Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* ,**2009** 46: 8–17.
13. CLSI and IFCC. C28-A3 document; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition, **2008**.
14. CLSI How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition, C28-A2. Vol 20 No:13 June **2000**.
15. CLSI Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions, 4th Edition. **2016**
16. **Çaycı T., Kurt YG., Honca T., Taş A. ve ark.** Hastane bilgi sistemindeki kayıtlı hasta sonuçlarından tam kan referans aralıklarının tayini. *Gülhane Tıp Derg.* **2015**;57:111-117
17. **Dalgıç M.** Kocaeli İlinde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması. Yüksek Lisans, Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli, **2011**.
18. **Daly CH.** Methods for Estimating Reference Intervals. Master of Science, McMaster University, Hamilton, Canada, **2014**.
19. **Deichmann J., Eshghi A., Haughton D., Sayek S., Teebagy N.** Application of Multiple Adaptive Regression Splines (MARS) in Direct Response Modelling. *Journal of Interactive Marketing* Volume 16 Number 4, **2002** :15-27
20. **Enli Y.** Denizli'de Yaşayan 18-40 Yaş Arası Bireylerde Farklı Yöntemlerle Referans Aralıklarının Saptanması. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi, Denizli, **2001**.
21. **Enli Y., Aslan D., Akalın N., Aydın Y., Yılmaztürk CG. ve ark.** Denizli'de Yaşayan 18-40 Yaş Arası Bireylerde Farklı Yöntemlerle Referans Aralıklarının Saptanması. *Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem)* **2003**; 28(4): 228-45.

22. **Ferre-Masferrer M., Fuentes-Arderiu X., Puchal-Ane R.** Indirect reference limits estimated from patients' results by three mathematical procedures. *Clin Chim Acta.* **1999**: 97-105
23. **Fossati P., Prencipe L.** Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* **1982**;20:2077-80
24. **Friedman RB., Young DS.** Effects of Disease on Clinical LABORATORY Tests. **1989**;3-38-3-41
25. **Geffre, Anne, Friedrichs, Kristen, Harr ve ark,** Reference values: a review. *Veterinary Clinical Pathology*, Sep;38(3) **2009**, :288-98.
26. **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):1232-40
27. **Güngören M.S.** Mersin Bölgesinde Vitamin B12 Ve Folik Asit Düzeylerine Ait Referans Aralıklarının Belirlenmesi. Uzmanlık tezi, Mersin Üniversitesi, **2008**.
28. **Henny J., Vassault A., Boursier A., Vukasovic I., Brguljan PM. ve ark.** Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories, *Clin Chem Lab Med* , **2016** : 2-5
29. **Horn PS., Pesce AJ.** Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta* 334-**2003**: 5-23
30. **Horowitz G.** Establishment and use of Reference Values. In: Carl A. Burtis , Edward R. Ashwood , David E. Bruns (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 5nd ed. New York, Elsevier Science **2012**: 95-118.
31. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2010.020>
32. <https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=BBLRUI4aHhkC&oi=fnd&pg=PP1&dq=Burtis+CA,+Ashwood+ER.+Tietz+Textbook+Of+Clinical+Chemistry.+5th+ed.+Elsevier+Saunders.+Philadelphia,+2012.>
33. <https://labtestsonline.org/articles/laboratory-test-reference-ranges> (This article was last reviewed on October 1, 2015. This article was last modified on December 20, 2017. )  
Accession date: 30.04.2018
34. <https://www.asvcp.org/pubs/pdf/RI%20Guidelines%20For%20ASVCP%20website.pdf>  
(ASVCP Quality Assurance and Laboratory Standards Committee (QALS) Guidelines for the Determination of Reference Intervals in Veterinary Species and other related topics: SCOPE)  
Accession date:07.05.2018
35. <https://www.clinicalkey.com> Erişim tarihi: 05.05.2018.
36. <https://www.eokultv.com/kutu-grafigi-nedir/581> Erişim tarihi:02.06.2018
37. **Huma T., Waheed U.** The Need To Establish Reference Ranges. *Journal Of Public Health And Biological Sciences*, **2013**:188-19
38. **İlçöl YO., Aslan D.** Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. *Clin Chem Lab Med.* **2006** :44(7):867-76.
39. **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.
40. **Jacobs DS., Demott WR., Oxley DK., et al.** Laboratory Test Handbook. Hudson, **2001**:131-133
41. **Jaffe M.** Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* **1886**;10:391-400
42. **Jennen-Steinmetz C., Wellek S.** A new approach to sample size calculation for reference interval studies. *Stat Med.* **2005**;24(20):3199-212.
43. **Kalafat H.** Klinik Biyokimya Testlerinin Mersin İli'ndeki Referans Aralıklarının İndirekt Yöntemle Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi, Mersin, **2008**.
44. **Kanmaz-Özer M.** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne Başvuran Pediyatrik Yaş Gruplarında Biyokimyasal Testlerin Referans Aralıkları Çalışması. Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, **2013**.
45. **King EJ., Armstrong AR.** A convenient method for determining serum and bile phosphates activity. *Can Med Assoc J* **1934**; 31:376-81
46. **Köle C., Gökpinar F.** Üstel Dağılıma Uygunluk İçin Bazı Uyum İyiliği Testlerinin I.Tip Hata Vegüçleri Bakımından Kıyaslanmaları. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 16-3 **2012**: 318-326.
47. **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

48. **McGowan MW., Artiss JD., Strandbergh DR.** et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* **1983**;29:538-42
49. **Mehmetoğlu İ.** *Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı*. 2. Baskı, Konya: İnci Ofset, **2002**.
50. **Ovla HD., Taşdelen B.,** Aykırı değer Yöntemi, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3); **2012**: 2-5
51. **Ozarda Y., Ichihara K., Aslan D., Aybek H., Ari Z.** A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers. *Clin Chem Lab Med* **2014**:3-9
52. **Örkmez M.** Gaziantep İlinde Yaşayan 18-45 Yaş Arası Bireylerde Bazı Kan Biyokimya Parametreleri İçin Referans Aralıklarının Hesaplanması. , Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep, **2013**.
53. **Özdemir S.** Vitamin B12 İlişkili Belirteçlerin Genç Orta Yaş Sağlıklı Donörlerde Referans Aralıklarının Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Ufuk Üniversitesi, Ankara, **2015**.
54. **Passey RB., Bee DE., Caffo A.,** et al. Evaluation of the Linearity of Quantitative Analytical Methods; Proposed Guideline (EP6-P). VillanovaPA. The National Committee for Clinical Laboratory Standards, **1986**.
55. **Polat H.** Bazı Biyokimyasal Testlerin Referans Aralık Belirleme Çalışması. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, **2014**.
56. **Ritchie RF., Palomaki G.** Selecting clinically relevant populations for reference intervals. *Clin Chem Lab Med* **2004**: 42(7):702-9.
57. **Roeschlau P., Bernt E., Gruber WA.** Enzymatic determination of total cholesterol in serum. *Z Klin Chem Klin Biochem* **1974**;12:226
58. **Rustad P., Felding P., Lahti A.** Proposal for guidelines to establish common biological reference intervals in large geographical areas for biochemical quantities measured frequently in serum and plasma. *Clin Chem Lab Med.*; **2004** : 42(7):783-91.
59. **Sikaris K., McLachlan RI., Kazlauskas R., Kretser D., Holden CA ve ark.** Reproductive Hormone Reference Intervals for Healthy Fertile Young Men: Evaluation of Automated Platform Assays. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2005**: 90(11):5928-5936
60. **Solberg HE** The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program. *Clin Chem Lab Med.* **2004** :42(7):710-4
61. **Solberg HE.** , Using a Hospitalized Population to Establish Reference Intervals: Pros and Cons, *J Clin Chem Clin Biochem* **1987**, s.1-3. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*;25:337-42.) (Sunderman FW, Jr. Current concepts of "normal values," "reference values," and "discrimination values" in clinical chemistry [Editorial]. *Clin Chem* 1975;21:1873-7.
62. **Solberg HE.** Approved recommendation on the theory of reference values: Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* **1987**: 645-56.
63. **Solberg HE.** International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Scientific Committee, Clinical Section. Expert Panel on Theory of Reference Values International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (**1986**) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* **1987**:337-42.
64. **Solberg HE.** Statistical treatment of reference values in laboratory medicine: testing the goodness-of-fit of an observed distribution to the Gaussian distribution. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* **1986**: 184:125-132.
65. **Talke H., Schubert GE.** *Klinische Wochenschrift*. **1965**;43:174
66. **Theodorsen L., Stromme JH.** Gamma-Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide: the substrate of choice for routine determinations of gamma-glutamyl-transferase activity in serum? *Clin Chem Acta*, **1976**:72:205
67. **Tietz Textbook Of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics.** 6th ed. Elsevier, Inc, **2018**.
68. **Toprakçı M.** , Hastane Laboratuvar Test Verileri Kullanılarak Klinik Testlerin Referans Aralıklarının Saptanması, Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, **2000**.
69. **Üstündağ G.** Bazı Parametrik Olmayan İstatistiksel Yöntemlerin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Adana, **2005**.

70. **Waal-Miller CD.** Determination Of Reference Ranges For Selected Clinical Laboratory Tests For A Medical Laboratory In Namibia Using Pre-Tested Data. Master, Cape Peninsula University of Technology, Bellville, **2015**.
71. **Walfish S.A.** Review Of Statistical Outlier Methods. *PharmTech* ,**2006**: 2-5
72. **Yıldırım N.** Normal Dağılım İçin Uyum İyiliği Testleri Ve Bir Simülasyon Çalışması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara, **2013**.
73. **Yöntem M. , Erdoğan B.S., Akdoğan M. , Kaleli S.** Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısında Kardiyak Markörlerin Önemi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2017**, Cilt 2, Sayı 4, 11-17,
74. **Yu B.** Approximating the risk score for disease diagnosis using MARS. *J Appl Stat* ,**2009**: 36(7): 769-778.
75. **Zierk J., Arzideh F., Haeckel R., Rascher W., Rauh M., Metzler M.** Indirect determination of pediatric blood count reference intervals. *Clin Chem Lab Med* **2013**: 51(4):863-72

## **ÖZGEÇMİŞ**

1991 yılında Adana'da doğdu. 2009 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandı ve 2013 yılında mezun oldu. 2014 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

