



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PEDİATRİK POPÜLASYONDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D'NİN
SÜREKLİ REFERANS ARALIKLARININ İNDİREKT YÖNTEMLE
BELİRLENMESİ

Nevin GENÇ KAHRAMAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Kasım, 2019



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

PEDİATRİK POPÜLASYONDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D'NİN
SÜREKLİ REFERANS ARALIKLARININ İNDİREKT YÖNTEMLE
BELİRLENMESİ

Nevin GENÇ KAHRAMAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN

İSTANBUL
Kasım, 2019

Yazar Bildirimi

"PEDIATRİK POPÜLASYONDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D'NİN SÜREKLİ REFERANS ARALIKLARININ İNDİREKT YÖNTEMLE BELİRLENMESİ" isimli uzmanlık tezinde Nevin GENÇ KAHRAMAN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır

Kasım, 2019

İmza:

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Nevin GENÇ KAHRAMAN'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu 'PEDIATRİK POPÜLASYONDA 25-HİDROKSİVİTAMİN D'NİN SÜREKLİ REFERANS ARALIKLARININ İNDİREKT YÖNTEMLE BELİRLENMESİ' başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

UNVAN, AD ve SOYAD *Asistan Dr. Nevin GENÇ KAHRAMAN*

KURUMU *İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN



Üyeler:

.....
Prof. Dr. Fulya Koca
.....

Fatma Ceylan Aral
.....
Ceylan Aral

Teşekkür

Eğitimim boyunca akademik bilgi birikimleri ve deyimleri ile bana yol gösteren, her yönden desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa Baki Çekmen, Prof. Dr. Ferruh Kemal İşman ve Doç. Dr. Banu İşbilen Başok'a,

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübeleriyle beni hep destekleyen, yeri geldiğinde derdimi paylaştığım, değerli ablam Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Erman'a,

Laboratuvarımızdaki huzur ortamının mimarları, tecrübelerini ve bilgileri her daim severek aktaran, desteklerini hiç eksik etmeyen kıymetli uzmanlarımız Alev Orhun, İncihan Ocakoğlu, Şükran Özgel ve Fatih Yeşildal'a,

Sevinçlerimizi, üzüntülerimizi paylaştığımız, birlikte bir sürü kıymetli anı biriktirdiğim, her derdime sıkıntıma koşan biyokimya asistan arkadaşlarım Emre Yalçinkaya, Afife Şerifoğlu, Eray Kıracı, Alperen Aksoy, Rabia Korkmaz, Ayşegül Özel ve mikrobiyoloji asistan arkadaşlarıma,

Tez yazım sürecindeki destekleri, emekleri ve sevgisi için sevgili kayınvalideme ve canım anneme,

Her türlü destekleri için kardeşlerim Bilgin ve Uğur'a, sevgileri için kayınpederim ve babama,

Her düştüğümde kaldıran, sırtımı güvenle yasladığım, çok sevdiğim biricik eşime,

Hayat ışığım, ömrümün yeni rengi bal kızım Doğa'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nevin GENÇ KARDAMAN

nevinngenc@gmail.com

Özet

PEDİATRİK POPÜLASYONDA 25-HİDROKSİ VİTAMİN D'NİN SÜREKLİ REFERANS ARALIKLARININ İNDİREKT YÖNTEMLE BELİRLENMESİ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı çocukların büyüme ve gelişmesinde önemli rol oynayan D vitamininin yaşa, cinsiyete ve mevsimlere özgü sürekli referans aralıklarını indirekt yöntemle belirlemek ve direkt yöntemle belirlenen referans aralıklarla uyumunu tespit etmektir.

YÖNTEM: Laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak alınan 0-18 yaş arası bireylere ait 25(OH) vitamin D değerleri alındı. Veriler yaşlara, cinsiyete ve mevsimlere göre gruplandırılıp her grubun referans limitleri ayrı ayrı hesaplandı. Referans limitler birleştirilip sürekli referans aralıkları oluşturuldu. Belirlenen bu referans aralıkları, direkt yöntemle belirlenmiş referans aralıklarla karşılaştırıldı.

BULGULAR: Kış ve ilkbahar referans aralıkları birbirine yakın, yaz ve sonbahara göre daha düşük bulundu. Kış ile ilkbahar referans değerleri, yaz ile sonbahar referans değerleri birleştirildi. Birleştirilmiş kış referans aralıklarında 9 yaştan itibaren, birleştirilmiş yaz referans aralıklarında 10 yaşından itibaren cinsiyete göre referans aralıklarının ayrıldığı görüldü. Direkt yöntemle yapılan karşılaştırmaya göre bu çalışmada alt referans limitleri biraz daha yüksek bulunsa da klinik olarak bu fark düşük bulundu.

SONUÇ: Direkt yöntemlerle oluşturulmuş referans aralıklarla uyumlu indirekt pediatrik referans aralıkları oluşturulmuştur. Aynı zamanda yaşa, cinsiyete ve mevsime özgü sürekli referans aralıkları üretilmiştir.

Anahtar Kelimeler: **Pediatrik popülasyon, referans aralığı, indirekt, 25-hidroksi vitamin D**

Abstract

DETERMINATION OF CONTINUOUS REFERENCE INTERVALS WITH INDIRECT METHOD FOR 25-HYDROXY VITAMIN D IN THE PEDIATRIC POPULATION

OBJECTIVE. The aim of this study was to determine the continuous reference intervals and compatibility of the reference intervals with the direct method of vitamin D which play an important role in growth and development of children by indirect method.

METHODS. 25 (OH) vitamin D values were obtained retrospectively from laboratory information system. The data were grouped by age, sex and season and the reference limits of each group were calculated separately. Reference limits were combined and continuous reference intervals were established. These reference intervals were compared to the reference intervals determined by the direct method.

RESULTS. Winter and spring reference intervals were close to each other and lower than summer and autumn. Winter and spring reference values also summer and autumn reference values were combined. It was seen that in the combined winter reference intervals were separated by gender from 9 years old and in the combined summer reference intervals were separated by gender from 10 years old. Although the lower reference limits were slightly higher in this study compared to the direct comparison, this difference was clinically low.

CONCLUSION. Indirect pediatric reference intervals were established consistent with the reference intervals established by direct methods. Also, age, sex and season-specific continuous reference intervals were produced.

Keywords :Pediatric Population; Reference Interval; Indirect; 25-Hydroxy Vitamin D

İçindekiler

Şekil Listesi	ix
Tablo Listesi	x
Kısaltmalar	xii
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 D VİTAMİNİ	3
2.1.1 D Vitamininin Yapısı, Sentezi ve Metabolizması	3
2.1.2 D Vitamininin Fonksiyonları	5
2.1.3 Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri	7
2.2 REFERANS ARALIĞIN BELİRLENMESİ	7
2.2.1 Referans Değerler	7
2.2.2 Referans Aralıkları Belirleme Protokolü	8
2.2.3 Çok Merkezli Referans Aralığı Çalışması	10
2.2.4 Referans Bireylerin Seçiminde Örneklem Teknikleri	11
2.2.4.1 Bireye Dayalı Örneklem	12
2.2.4.2 Rastgele ve Rastgele Olmayan Örneklem	12
2.2.4.3 Direkt Örneklem	12
2.2.4.4 İndirekt Örneklem	13
2.2.5 Referans Bireylerin Seçiminde Dışlama ve Gruplama Kriterleri	14
2.2.6 Referans Bireylerin Seçiminde Anket	15
2.2.7 Preanalitik ve Analitik Faktörler	16
2.2.7.1 Birey Hazırlama	17
2.2.7.2 Örnek Türü, Toplama, Taşıma ve Depolama	18
2.2.8 Analitik Metot Özellikleri	18
2.2.9 Referans Değerlerin Analizi	19
2.2.9.1 Minimum Referans Değer Sayısı	20
2.2.9.2 Aykırı Değerlerin Belirlenmesi	22
2.2.9.3 Referans Değerlerin Gruplandırılması	24
2.2.10 Referans Aralıkların Hesaplanması	26
2.2.10.1 Parametrik Yöntemler	27
2.2.10.2 Nonparametrik Yöntemler	28
3 YÖNTEM	29
3.1 PREANALİTİK, ANALİTİK ve POSTANALİTİK SÜREÇ	29
3.2 REFERANS BİREYLERİN SEÇİMİ	30
3.3 REFERANS ARALIKLARIN ANALİZİ	30
3.4 REFERANS ARALIKLARIN ALT GRUPLARA AYRILMASI	31
3.5 REFERANS ARALIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	32

4 BULGULAR	33
4.1 PATALOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	33
4.2 HESAPLANMIŞ REFERANS LİMİTLERİ ve CİNSİYET ALT GRUPLARI	36
4.3 HESAPLANMIŞ REFERANS ARALIKLARIN MEVSİMLERE GÖRE ALT GRUPLARI	39
4.4 REFERANS ARALIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	54
5 TARTIŞMA ve SONUÇ	60
5.1 TARTIŞMA	60
5.2 TEZİN KISITLILIKLARI	67
5.3 SONUÇ	68
Kaynaklar	69
Etik Kurul Onay Formu	77
Etik Kurul Onay Formu	78

Şekil Listesi

2.1 Vitamin D3 (kolekalsiferol) ve Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve bunların öncüllerinin yapısı	3
2.2 D vitamini metabolizması	4
2.3 Referans aralıkları belirleme süreci (27)	8
4.1 Olası patolojik verilerin 25(OH) vitamin D referans aralıklarına etkisi	34
4.2 Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin cinsiyete özgü sürekli referans aralıkları	37
4.3 Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere özgü sürekli referans aralıkları	40
4.4 Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış ve birleştirilmiş yaz sürekli referans aralıkları	47
4.5 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış sürekli referans aralıkları	52
4.6 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş yaz sürekli referans aralıkları	53
4.7 25(OH) vitamin D'nin sürekli referans aralıkları ile KiGGS'in referans aralıkları (Kadın)	54
4.8 Sürekli referans aralıkları ile KiGGS'in referans aralıkları (Erkek)	55

Tablo Listesi

2.1	25-(OH) vitamin D düzeyine göre D vitamin durumu	7
2.2	Dışlama Kriteri Örnekleri	14
2.3	Gruplama Kriteri Örnekleri	15
2.4	Referans aralığını etkileyebilecek olası preanalitik etkenler	17
4.1	Olası patolojik verilerin 25(OH) vitamin D referans aralıklarına etkisi	35
4.2	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D referans limitleri (ng/mL)	36
4.3	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin referans aralıklarının cinsiyete göre alt gruplara ayırım analizi tablosu	38
4.4	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre referans limitleri	39
4.5	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde kış ile ilkbahar karşılaştırması	41
4.6	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde kış ile yaz karşılaştırması	42
4.7	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde kış ile sonbahar karşılaştırması	43
4.8	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde ilkbahar ile yaz karşılaştırması	44
4.9	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde ilkbahar ile sonbahar karşılaştırması	45
4.10	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde yaz ile sonbahar karşılaştırması	46
4.11	Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış referans aralıklarının cinsiyete göre gruplama analizi	48
4.12	Birleştirilmiş yaz referans aralıklarının cinsiyete göre gruplama analizi	49
4.13	25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış referans limitleri	50
4.14	25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş yaz referans limitleri	51

4.15 Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D kadın referans aralıkları ile KiGGS'in kadın referans aralıklarının karşılaştırılması	56
4.16 Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D erkek referans aralıkları ile KiGGS'in erkek referans aralıklarının karşılaştırılması	57
4.17 KiGGS ile hesaplanmış referans aralıkların dışında kalan birey yüzdeleri ve farkları	59



25(OH)D	25-hidroksi vitamin D
A	Gruplara ayır
ARL	Alt referans limit
B	Grupları birleştir
CALIPER	Pediyatrik Referans Aralıkları konusunda Kanada Laboratuvar Girişimi
CLSI	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CMIA	Kemilüminesan mikropartikül immünassay
EPTRV	Referans Değerler Teorisi Konulu Uzmanı Paneli
ICSH	Uluslararası Hematoloji Standardizasyon Komitesi
IFCC	Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu
JCTLM	Laboratuvar Tıbbında İzlenebilirlik Ortak Komitesi
KiGGS	German Health Interview and Examination Survey For Children and Adolescents
LIS	Laboratuvar bilgi sistemi
M	Marjinal
PTH	Parathormon
SD	Standart sapma
SST	Serum seperatörlü tüp
ÜRL	Üst referans limit
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini; kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde rol alan, iskelet sisteminin gelişimi ve kemik mineralizasyonunda görevli bir vitamindir. Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde D vitamininin büyüme ve gelişme üzerine oldukça büyük bir etkisi vardır. Bunun yanı sıra bağışıklık sistemi, kardivasküler sistem, santral sinir sistemi, kan hücreleri, meme, prostat gibi pek çok farklı dokuda D vitamini reseptörünün ve fonksiyonunun olduğu bilinmekte; pro-apoptotik, immunmodulatör, antiinflamatuvar, anti-neoplastik özelliklerinin olduğu ileri sürülmekte ve eksikliğinin birçok hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Pek çok hastalığın tarama, tanı ve tedavi takibi laboratuvar test sonuçları aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Test sonuçları ilgili topluma ait referans aralıklarına veya karar sınırlarına göre değerlendirilir. Bundan dolayı referans aralıklar tıpta en çok kullanılan karar verme aracıdır. *Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)* referans aralığını, referans bireylerden elde edilen referans ölçüm sonuçlarının oluşturduğu referans dağılımının alt ve üst referans limitleri ve bunlar arasındaki aralık olarak tanımlar.

Klinik tanı testleri için referans aralıklarının belirlenmesi, iki uluslararası kuruluş olan *Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC)* ve *CLSI*'nin öneri ve standartlarına göre yapılmaktadır. Bu süreçte en önemli basamak referans bireylerin seçimidir. Direkt ve indirekt referans birey seçimi olarak ikiye ayrılır. Direkt seçimde referans bireyler önceden belirlenen dışlama ve kabul kriterlerine göre seçilir. İndirekt seçimde yine dışlama ve kabul kriterleri kullanılır ancak kayıtlı veriler üzerinden geriye doğru tarama yapılarak referans bireyler seçilir. Seçilen ve sağlıklı olduğu kabul edilen referans bireylerin verilerden istatistiksel yöntemlerle referans limitler belirlenir.

Yaş, cinsiyet, mevsim gibi özellikler referans aralıklarda farklılıklara sebep olabilir ve popülasyonu alt gruplara ayırmak gerekebilir. Özellikle doğumdan itibaren bebeklerin gelişim sürecinde ölçülen birçok parametrede yaşa bağlı olarak belirgin dalgalanmalar görülür. Bundan dolayı yaşa bağımlı referans limitlerin doğru şekilde belirlenmesi çok önemlidir.

Referans aralığın direkt yöntemle belirlenmesinde, ihtiyaç odaklı ayrılan her alt grup için sağlıklı olduğu düşünülen en az 120 referans birey gerekir. Pediatrik bireylerden kan almada yaşanan zorluklar sebebiyle referans aralığın indirekt metotla belirlenmesi CLSI tarafından da önerilmektedir. Ayrıca her laboratuvarın analitik yöntem ve popülasyonun farklılığından dolayı kendi referans aralıklarını oluşturması yine CLSI tarafından önerilmektedir.

Bu çalışmada; laboratuvar bilgi sisteminden retrospektif olarak alınan verilerle yapılan istatistiksel hesaplamalar sonucunda pediatrik popülasyonda yaş, cinsiyet ve mevsime göre ayrılmış gruplarda sürekli hale getirilmiş 25-hidroksi vitamin D'nin referans aralıklarını belirlemek; patolojik veriler içerdiği düşünülen endokrinoloji, nefroloji, yenidoğan yoğun bakım ve pediatri yoğun bakım ünitelerinden gelen değerler dışlanarak oluşturulan veri setinin referans aralıkları ile karşılaştırmak; indirekt referans aralıklarını direkt yöntemle belirlenmiş referans aralıklarıyla karşılaştırmak amaçlanmıştır.

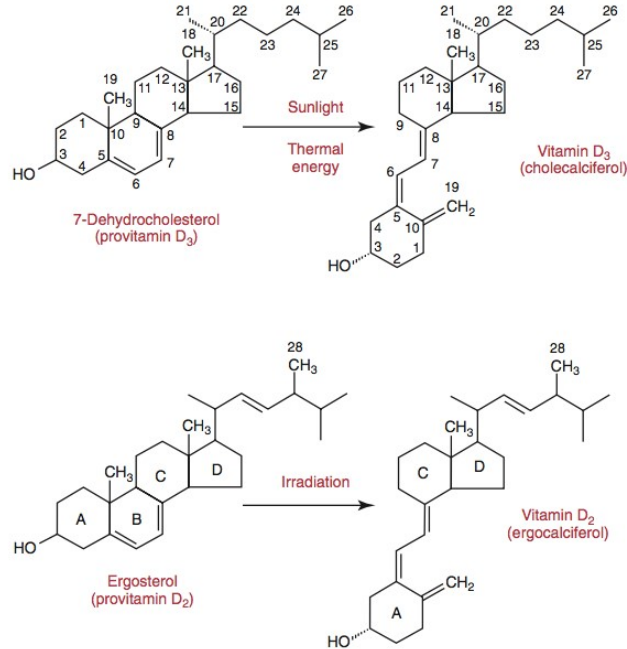
GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

2.1.1 D Vitamininin Yapısı, Sentezi ve Metabolizması

D vitamini steroid benzeri bir yapıya sahiptir. Steroidlerde A, B, C ve D olmak üzere dört kapalı halka bulunurken, D vitamininin B halkası açık haldedir (1).

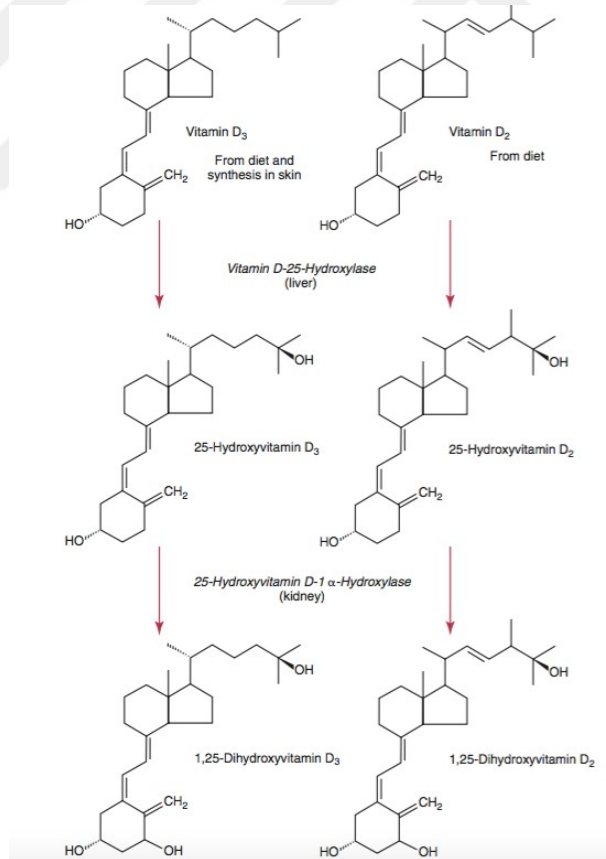
D vitamininin iki formu vardır: kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2). Karaciğerde kolesterolden sentezlenen ve provitamin D3 olarak bilinen 7-dehidrokolesterol, deride 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole B ışınları ile kolekalsiferole dönüştürülür. Ergokalsiferol ise mayalarda ergosterolün irradyasyona maruz kalması ile sentezlenir (2, 3).



Şekil 2.1: Vitamin D3 (kolekalsiferol) ve Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve bunların öncüllerinin yapısı

D2 ve D3 vitaminleri, karaciğerde 25-hidroksilaz ile 25-hidroksi vitamin D [25(OH) vitamin D]'ye; böbrek ve plasentada bulunan 1- α -hidroksilaz ile de 1,25-dihidroksi vitamin D [1,25(OH)₂ vitamin D]'ye dönüşür (Şekil 2.1) (2). Lenf nodları, kolon, plasenta, meme, aktive makrofajlar, alveolar makrofajlar, osteoblastlar ve keratinositler de dahil olmak üzere 1- α hidroksilasyonu pek çok dokuda gerçekleşir. 1- α -hidroksilaz enzimi parathormonu, inorganik fosfat ve fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) ile regüle edilir. Parathormonu yokluğunda ya da yüksek inorganik fosfat varlığında enzimin aktivitesi azalır. Plazma kalsiyum düzeyleri enzimin aktivitesini doğrudan etkilemese de PTH üzerinden dolaylı olarak etkiler (1, 4, 5).

1,25(OH)₂ vitamin D, biyolojik olarak aktif form olup yarı ömrü 15 saattir. 25(OH) vitamin D ise depo form olup yarı ömrü 15 gündür. Bu yüzden, D vitamini düzeyini ölçmede 25(OH) vitamin D, 1,25(OH)₂ vitamin D'ye göre daha değerlidir.



Şekil 2.2: D vitamini metabolizması

Böbreklerde 1,25(OH)₂ vitamin D 24-hidroksilaz enzimi ile 1,24,25-trihidroksi vitamin D'ye; 25(OH) vitamin D yine bu enzim ile 24,25-dihidroksi vitamin D'ye metabolize olur. 24-hidroksilasyon 1- α -hidroksilasyondan daha baskın olmasına rağmen fizyolojik etkileri bilinmemektedir (1).

Mevsimsel değişiklikler, güneşlenme saati, enlem, yaşlanma, güneş koruyucu kullanımı ve melanin pigmentasyonu D vitamininin kutanöz üretimini büyük ölçüde etkilemektedir (6).

Somon, ton balığı, uskumru, sardalya, yumurta sarısı, süt, karaciğer gibi hayvansal besinler D vitamini yönünden oldukça zengin gıdalardır (7). Ancak gıda maddelerinin günlük D vitaminini ihtiyacının %10'undan fazlasını karşılayamamaktadır (8).

D vitamini, hidrofobik yapısından dolayı ince bağırsaklardan yağlarla birlikte emilir. Başta şilomikronlarla dolaşımında taşınırken D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) transfer edilir. DVBP tüm D vitamini formları için tek bir bağlanma bölgesi içerir. 25(OH) vitamin D'ye 1,25(OH)₂ vitamin D'den daha yüksek afinite gösterir. Bu sayede aktif formun serbestleşmesi kolaylaşır (1).

Steroid reseptörleri süperailisine dahil olan D vitamini reseptörü hücrelerin çekirdeğinde bulunur. Bu reseptörün 1,25(OH)₂ vitamin D'ye afinitesi diğer kolekalsiferollere göre daha yüksektir. Reseptöre bağlanma ile kalsiyum metabolizmasında rol alan genlerin aktivasyonu başlar ve 200-400 kadar protein ve peptidin transkripsiyonu gerçekleşir (1, 8, 9).

2.1.2 D Vitamininin Fonksiyonları

Ana işlevi kalsiyum ve fosfat metabolizmasını aynı zamanda kemik homeostazını düzenlemektir. İntestinal fosfor ve kalsiyum emilimini arttırıp renal kalsiyum sekresyonunu azaltarak kemiklerin büyüme ve gelişimini destekler (10). Bağırsaklardan kalsiyumun emiliminde fosfora göre daha baskın rol oynar (8). Kemik mineral dansitesi ile D vitamini düzeyleri arasında direkt ilişki olduğu bildirilmiştir. 25-hidroksi vitamin D düzeyi 40 ng/ml veya daha fazla olduğunda kemik dansitesi en yüksek düzeye ulaşmaktadır (11). 25-hidroksi vitamin D düzeyi 30ng/ml veya daha az olduğunda ise

bağırsaklardan kalsiyum emilimi önemli miktarda azalır (12). Plazma kalsiyumunun azalması ile parathormon düzeylerinde belirgin artış görülür (13–15). Parathormon, kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu artırır ve 1- α -hidroksilazı uyararak 25(OH) vitamin D'nin 1,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşümünü arttırması için stimüle eder böylece kalsiyumun instestinal absorpsiyonunu arttırır. Parathormon aynı zamanda fosfatüriye neden olarak kan fosfor düzeyini düşürür. Kalsiyum-fosfor düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak kollajen matriks yapımı azalır bu da çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye neden olur (16–18). Kalıtsal D vitamini dirençli rikets hastalarının monositlerinde doğuştan gelen çeşitli immünite bileşenlerinde ve lenfositlerinde proinflamatuvar bir sitokin profilinde bozulma olduğu gösterilmiştir (19).

VDR, esasen endokrin organların (paratiroid bezi, meme bezi gibi), sindirim sistemi, bronşlar, böbrekler ve timusun epitelinde eksprese edilir (20). Ek olarak, VDR lökositlerde ve kemik hücrelerinde bulunabilir. VDR aracılığıyla proliferasyon, anjiyogenez, apoptoz ve diferansiyasyondan sorumlu genlerin transkripsiyonu gerçekleşir (17, 21, 22). Miyokard enfarktüsü, inme, hipertansiyon, şizofreni, otizm, epilepsi, multipl skleroz, romatoid artrit, Tip 1 Diyabetes Mellitus, psöriazis, vitiligo, meme, prostat, kolon kanserleri, tüberküloz gibi enfeksiyon hastalıklarında D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (21, 23–26).

2.1.3 Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri

25(OH) vitamin D düzeyine göre Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesi tarafından önerilen D vitamini durumunu tablo 2.1'deki gibidir (4).

Tablo 2.1: 25-(OH) vitamin D düzeyine göre D vitamini durumu

Vitamin D durumu	25 (OH) D düzeyi (ng/ml)	25 (OH) D düzeyi (nmol/l)
Ağır eksiklik	≤ 5	≤ 12,5
Eksiklik	≤ 15	≤ 37,5
Yetersizlik	15 – 20	37,5 – 50
Yeterlilik	20 – 100	50 – 250
Fazlalık	≥ 100	> 250
İnoksikasyon	> 150	> 375

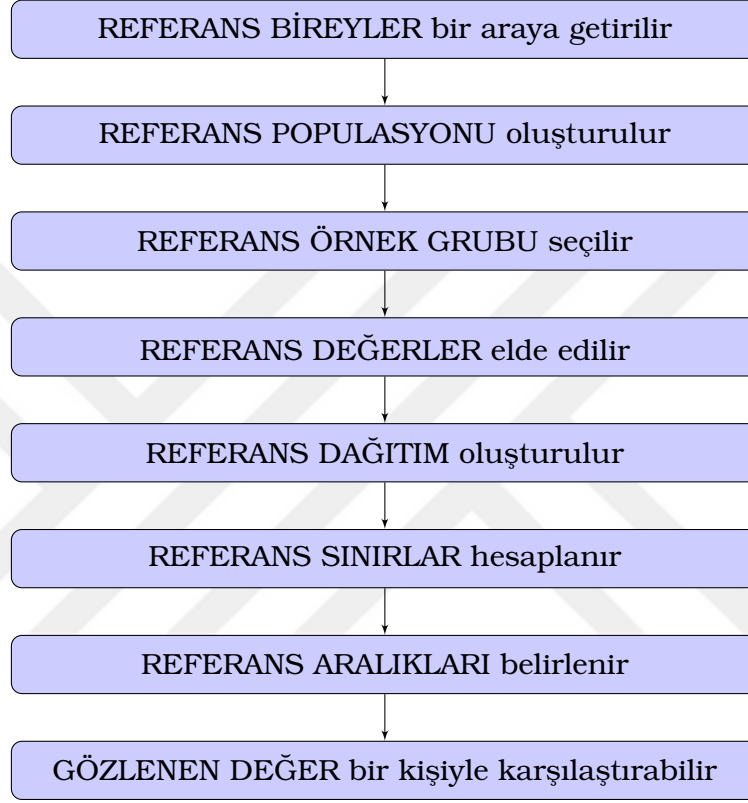
2.2. REFERANS ARALIĞIN BELİRLENMESİ

2.2.1 Referans Değerler

Tıbbi anamnez, klinik muayene ve testlerle elde edilen veriler referans bilgilerle karşılaştırılarak yorumlanmaktadır. Geçmişte normal değerler terimi kullanılırken normalin belirsiz olması ve karmaşa yaratması sebebiyle kullanımı terk edilmiştir. Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC) Referans Değerler Teorisi Uzman Paneli (EPTRV) ve Uluslararası Hematoloji Standardizasyon Konseyi (ICSH) tarafından önerilen ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile dünya çapındaki diğer kuruluşlar tarafından da onaylanmış olan evrensel kabul edilen terim 'referans değerler' dir. Bununla ilişkili olarak referans birey, referans limit ve referans aralık terimlerinin de kullanılması önerilmiştir. Referans değer, referans bireyde gözlemlenen veya ölçülen değerdir. Diğer bir deyişle referans bireyin test sonucudur. Referans birey, iyi tanımlanmış kriterlere göre karşılaştırma amacıyla test için seçilen kişidir (2, 27).

2.2.2 Referans Aralıkları Belirleme Protokolü

Referans aralığı *de novo* oluşturmak, referans bireylerin seçilmesi ile başlayıp analitik yöntemin detaylarına kadar tüm aşamaları kapsayan, veri toplama ve analiziyle sonuçlanan bir süreçtir. Genel hat itibari ile süreç şekil 2.3'deki gibi ilerlemektedir (27).



Şekil 2.3: Referans aralıkları belirleme süreci (27)

Referans aralığı belirlenecek analitin veya yöntemin yeni olup olmadığına veya çalışmanın çok merkezli oluşuna göre protokolda değişiklikler olur. Referans değerlerin üretilmesi ve belirli bir analit için referans aralığının belirlenmesi, iyi tanımlanmış bir protokole uygun olarak gerçekleştirilmelidir. Bu protokol yeni bir analit, farklı bireylerden oluşan bir grup veya gelişmiş analitik hassasiyet ve özgüllük içeren yeni bir analitik yöntem için referans değerleri oluştururken uygulanabilir (27):

1. Tıbbi ve bilimsel literatürden analitik interferanslar ve biyolojik varyasyon kaynakları içeren bir liste hazırlanır (tamamen yeni bir analitse, literatür yardımcı olmayabilir).
2. Dışlama ve gruplama kriterleri belirlenir ve bu kriterleri potansiyel referans bireylerde açığa çıkaracak bir anket hazırlanır.
3. Referans aralık çalışmasına katılacak referans bireylere yazılı onay formu imzalatılır ve referans bireyin anketi doldurması istenir.
4. Potansiyel referans bireyler anket ve ilişkili sağlık değerlendirme sonuçlarına göre sınıflandırılır.
5. Dışlama ve sağlık kriterlerine dayanarak bireyler referans örneklem grubundan çıkarılır.
6. İstenen güven limitlerini temel alarak uygun sayıda referans kişiye karar verilir.
7. Rutin uygulama ile tutarlılık gösterecek şekilde referans bireyler numune toplamaya hazırlanır.
8. Numuneler rutin uygulamalarla toplanır.
9. İyi tanımlanmış koşullar altında numuneler rutin uygulamalarla tutarlı olacak şekilde analiz edilerek referans değerler elde edilir.
10. Referans değerler incelenir ve verilerin dağılımını değerlendirmek için bir histogram hazırlanır.
11. Olası veri hataları ve / veya aykırı değerler belirlenir.

12. Hesaplama yöntemi seçilir, referans limitleri ve referans aralığı hesaplanır (uygunsa, ayrı referans aralıkları için alt gruplar oluşturulur).
13. Yukarıda belirtilen tüm adımlar ve prosedürler belgelenir.

Geçerli bir referans değer çalışması mevcut olduğunda, yeni ve tam ölçekli bir çalışma yapılmadan var olan referans aralık transfer edilebilir. Transfer sadece test popülasyonu ve test metodunun hazırlanmasından analitik ölçüme kadar bütün metodoloji aynı veya uygun şekilde karşılaştırılabilir olduğunda kabul edilir.

2.2.3 Çok Merkezli Referans Aralığı Çalışması

Referans aralığını etkileyen birkaç değişken vardır: referans bireyleri tanımlamak için kullanılan kriterler, preanalitik koşullar ve verilerin istatistiksel düzenlenmesi. Bunların yanında, kullanılan analitik yöntem ve referans bireylerin alındığı popülasyon kritik değişkenlerdir. Bu iki değişken sebebiyle CLSI çalışma grubu, her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesini önerir.

Analitik yöntemleri standardize eden uluslararası çalışmaların genel amacı, birçok analitik yöntemin uygulamasında sahadan sahaya meydana gelen farklılıkların etkilerini, ortadan kaldırılamasa da, en aza indirmektir. Laboratuvar Tıbbında İzlenebilirlik Ortak Komitesi (JCTLM) tarafından koordine edilen çalışmalarla, resmi bir “referans ölçüm sistemi” nin var olduğu analit, analizör, reaktif ve hatta analitik ilkedden bağımsız olarak makul bir karşılaştırılabilirlik seviyesine ulaşmalıdır (<http://www.bipm.org/jctlm/> adresinden analitlerin veritabanına ulaşılabilir).

Metotlarda karşılaştırılabilirlik elde edilse bile, yine de her laboratuvar kendi referans aralıklarını belirlemelidir. Bunun tek nedeni, referans popülasyondaki farklılıklardır. Popülasyonlar arasında fark olduğunu gösteren analitler dışında çok merkezli çalışmalarla ortak bir referans aralık seti “üretmek” mümkün olabilir. Çok merkezli bir referans aralığı çalışması yapmak için gerekli kriterler:

1. Referans bireylerin seçiminde katılan merkez sayısı ve kayıtlı birey sayısı; yaş, cinsiyet, ırk gibi özelliklerine göre gruplamayı sağlamak için gereken birey sayısına uygun olmalıdır.
2. Preanalitik fazların açık tanımı yapılmalıdır.
3. İdeal olarak, referans yöntemle belirlenmiş hedef değerleri içeren iki veya daha fazla referans materyaller (commutable/insan örneği yerine konabilen) (dondurulmuş havuzlar) ile laboratuvarlar arası standardizasyon ve izlenebilirliği gösterilmelidir. Bu bölüm son derece kritiktir, çünkü yüksek dereceli referanslarla izlenebilirliği ve dolayısıyla dünya çapında uygulanabilirliği garanti eder.
4. Her bir laboratuvarın analitik verilerinin kabul veya reddi için tanımlanmış net kriterleri olan kalite kontrol programının olması gerekir.

Popülasyonlardaki farklılıklar bu kriterler ile ayırt edilebilir. Farklılıkları olmayan popülasyonların verileri bir araya getirilerek analiz edilir. Farklılıkları olan popülasyonlarda ortak referans aralıkları dizisi oluşturulur. Daha sonra her bir laboratuvar bu referans aralıkları kendi ortamında doğrulaması gerekir (27).

2.2.4 Referans Bireylerin Seçiminde Örneklem Teknikleri

Referans aralık belirlerken referans bireyler mutlaka genç yetişkinler olmak zorunda değildir. CLSI çalışma grubu, genç ve sağlıklı yetişkinlerin altın standart olması kavramını reddetmektedir. Yaşa bağlı referans aralıkları klinik olarak daha uygun gibi görünse de yaşa bağlı bazı değişiklikler sağlıklı olma halini göstermeyebilir (örneğin, geriatric hastada alkalin fosfatadaki artışlar).

CLSI çalışma grubu, referans bireylerin belirli, iyi tanımlanmış kriterler kullanılarak bir referans popülasyonundan seçimin yapıldığı direkt örneklem tekniklerinin kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda (örneğin, pediatri) direkt örneklem tekniklerini kullanmanın özellikle zor olabileceğini kabul etmektedir. Bu durumlarda, bazı araştırmacılar bireylerin göz önüne alınmadığı, ancak bir veritabanındaki

değerlere belirli istatistiksel yöntemlerin uygulandığı indirekt tekniklerin kullanılmasını savunmaktadır(27).

2.2.4.1 Bireye Dayalı Örneklem

Bir test sonucunun yorumlanmasında bireye ait özellikler (yaş, cinsiyet, özgeçmiş, başka sağlık sorunları vb.) de dikkate alınmalıdır. Bir kişi için o testin 'normal değer'inin ne olduğu, daha önce o testi kişi yaptırmamışsa net olarak bilinemez.

Bir bireyin sağlıklı zamanında elde edilmiş eski sonuçları referans değer olarak kullanılabilir. Test değerinde sonradan meydana gelen önemli değişiklikler, bu referans sınırları aşmadığı sürece hastalık lehine değerlendirilmez.

2.2.4.2 Rastgele ve Rastgele Olmayan Örneklem

Rastgele olan yöntemde, grup üyelerinin hepsinin referans grubun kriterlerini sağladığı düşünülerek örnekler toplanır ve analiz edilir. Elde edilen veriler istatistiksel analiz ile değerlendirilir ve referans aralıkları hesaplanır.

Rastgele olmayan yöntemde ise seçilen toplumdan grup oluşturmak için bireylerin önceden hangi kriterleri sağladığı saptanır. Rastgele olmayan örneklem çoğunlukla uygulanan yöntemdir.

2.2.4.3 Direkt Örneklem

Direkt yöntemde, belirlenmiş kriterlere göre hazırlanan anket formları ile seçilen bireylerin analizleri yapılır. Belirlenmiş kriterlerin uygulanma zamanına göre iki şekilde yapılabilir: A priori ve a posteriori. A priori örneklemede, referans bireylerin seçiminden önce dışlama ve gruplama kriterleri tanımlanır. İyi çalışılmış, yerleşik laboratuvar prosedürlerine en iyi uygulanan metottur. Literatürde yöntemin kapsamlı bir araştırması yapılmalı, bilinen biyolojik varyasyon kaynakları tanımlanmalıdır. Literatürden alınan bilgilerle çalışmaya uygun dışlama ve gruplama kriterleri oluşturulur. Bu kriterler oluşturulduktan sonra, ilgili kişileri örneklem sürecinden çıkarmak ve seçilen kişileri alt gruplara bölmek için bir anket geliştirilir. Bu işlemler kan örneği alınmadan önce gerçekleştirilir. Analiz için gerekli referans birey sayısının istatistiksel olarak geçerli sayıya ulaşması önemlidir.

A posteriori örneklemede, dışlama ve gruplama işlemi örnek toplama ve analizinden sonra yapılır. A Posteriori yaklaşımı özellikle yeni veya fazla çalışılmamış ve literatürde az bilgi içeren analiz yöntemleri için uygun olabilir. Bir alt grubu tanımlayan faktörler başlangıçta bilinemeyeceğinden, bu yaklaşım için anketin a priori örnekleme süreci için tasarlanandan daha ayrıntılı olması gerekebilir (27).

2.2.4.4 İndirekt Örnekleme

İndirekt örneklemede, referans aralıklarını hesaplarken başka amaçlar için oluşturulmuş bir veri tabanından (laboratuvar bilgi sistemi) elde edilen laboratuvar değerleri kullanılır. Bu teknik sağlıklı deneklerden (örneğin, pediatri gibi) örnek toplamanın çok zor olduğu durumlarda kullanılır. Bu yaklaşım nispeten basit ve ucuzdur. Ancak veri tabanında bulunan hasta bireylerden çok sayıda değeri dâhil etmemek için ek önlemler alınmalıdır.

İndirekt örnekleme tekniğinde, hastane ve poliklinik hasta sonuçlarının çoğu “normal” varsayılarak başlanır. Sağlıksız bireylerin değerlerini dışlamak için çeşitli istatistiksel yaklaşımlar mevcuttur. Test sonuçlarının oluşturduğu dağılım eğrisinin aşırı uçları istatistiksel yaklaşımlar uygulanarak çıkarılabilir. Böylece patolojik sonuçların büyük bir kısmı dışlanmış olur (28–30). Birçok çalışmada, referans aralıkları oluşturulurken tüm hastane hastalarından (veya tüm ayaktan hastalardan) gelen veriler kullanılır, ancak nispeten daha sağlıklı olan bireylerden elde edilen veriler kullanılarak daha uygun sonuçlar elde edilir.

Sağlıklı bireylere örnek;

- Kan bağışçıları
- Periyodik sağlık taraması için rutin fizik muayenesi yapılan kişiler
- Kurşun taramasından geçen bireyler
- Küçük cerrahi işlem geçirecek hastalar
- Genetik tarama yapılan bireyler

Dışlama ve gruplama kriterleri uygulandıktan sonra referans aralıkları belirlemek için diğer istatistiksel yöntemler kullanılır. Nasıl hesaplandığından bağımsız indirekt tekniklerle oluşturulan referans aralıklar kaba tahminler olarak düşünülmalıdır. CLSI çalışma grubu mümkün olduğunca referans aralıklarını belirlemek ve doğrulamak için indirekt yöntemlere göre direkt yöntemlerin kullanılmasını önerir (27).

2.2.5 Referans Bireylerin Seçiminde Dışlama ve Gruplama Kriterleri

Sağlık, evrensel olarak tanımlanması zor, göreceli bir durumdur. Neyin sağlıklı olduğunu tanımlamak ve sağlıklı olmayanları dışlamak için kullanılan kriterleri belirlemek referans bireyleri seçmenin ilk adımıdır. Her kurum veya araştırmacı sağlık için farklı kriterler belirleyebilir. Bu kriterler önceden tanımlanmalıdır. Aday referans bireyin sağlık durumunun tespiti için öyküsü, fizik muayenesi ve / veya belirli klinik laboratuvar testleri ele alınabilir. Herhangi bir referans değer çalışması için tanımlanan kriterler belgelenmelidir. Bu amaçla bir anket kullanılmalıdır.

Dışlama kriterleri, eğer ki aday referans birey bu kriterlere sahipse referans popülasyona dahil edilmesini engelleyen hususlardır. Bazı potansiyel dışlama kriterlerine örnekler Tablo 2.2'de bulunur. Referans değer çalışmalarının tümü aynı dışlama kriterlerine sahip değildir (27).

Tablo 2.2: Dışlama Kriteri Örnekleri

Açlık/tokluk	Hastanede yatış (yakın zamanda)
Alkol tüketimi	İlaç kötüye kullanımı
Anormal kan basıncı	Kan donörü
Cerrahi operasyon (yakın zamanda)	Meslek
Çevre	Obezite
Emzirme	Reçeteli/reçetesiz ilaç kullanımı
Gebelik	Transfüzyon (yakın zamanda)
Genetik faktörler	Tütün kullanımı
Hastalık (yakın zamanda)	Vitamin kullanımı

Gruplama kriterleri, referans numuneyi alt sınıflara ayıran, seçilen referans bireyin özellikleridir. En yaygın gruplama kriterlerinden ikisi yaş ve cinsiyettir. Diğerleri Tablo 2.3'de listelenmiştir.

Tablo 2.3: Gruplama Kriteri Örnekleri

Açlık/tokluk	İrk
Beslenme	Kan grubu
Cinsiyet	Menstrüal siklüs
Coğrafya	Numune alınma pozisyonu (ayakta/yatarak)
Egzersiz	Sirkadiyen ritim
Etnik köken	Tütün kullanımı
Gebelik haftası	Yaş

Bir çalışmanın dışlama kriteri başka bir çalışmanın gruplama kriteri olabilir. Buna bir örnek gebelik olabilir. Genel bir nüfusa hizmet eden bir laboratuvar hamile kadınları referans örneklerinden çıkarmayı seçebilirken; obstetrik grup uygulaması yapan başka bir laboratuvar da referans hamile kadınların trimesterlerine göre numunelerini gruplamayı seçebilir (27).

2.2.6 Referans Bireylerin Seçiminde Anket

İyi tasarlanmış anketler, dışlama ve gruplama ölçütlerini uygulamak için mükemmel bir araçtır. Bu formlar basit ve korkutucu olmamalıdır. Sorular çoğu zaman evet/hayır veya basit, açıklayıcı cevaplar gerektirmelidir. Anket; kan basıncı, boy ve kilo gibi bazı basit ölçümleri de içerebilir.

Referans bireyleri korumak için, anket bilgilerinin ve test sonuçlarının gizli bir şekilde muhafaza edilmesi önemlidir.

Analiz sonrası potansiyel anormalliklerin görülmesi durumunda referans bireyle iletişim kurabilmek için ad, adres ve telefon numarası dâhil edilmelidir. Bu gibi durumlarda kişi veya doktorların bilgilendirilmesi gerekebilir.

Bazı durumlarda, isimsiz anketler gerekli bilgileri elde etmek için daha iyi bir araç olabilir. Bu durumlarda, bir numaralandırma sistemi kullanılabilir. Bu durumda, testin takip gerektiren herhangi bir sorun gösterip göstermediğini belirlemek için laboratuvara başvurmak, referans bireyin sorumluluğundadır.

Özellikle a priori bir çalışma söz konusu olduğunda olası diğer bir değişiklik soruları dışlama ve gruplama yoluyla ayırmaktır. Araştırma testlerini etkilediği bilinen hastalıkları açığa çıkaracak sorular sorulmalıdır.

Laboratuvarın her referans bireyden yazılı bilgilendirilmiş onay alması uygundur. Onay formu, laboratuvar personelinin numune almasına izin verdiğini, laboratuvar sonuçları ve anket bilgilerini referans aralıklarının belirlenmesi için kullanabileceğini açıkça belirtmelidir (27).

2.2.7 Preanalitik ve Analitik Faktörler

Referans popülasyonun analitik sonuçları, test sonuçlarını etkileyebilecek tüm preanalitik ve analitik değişkenleri yansıtmalıdır. Bu sebeple, referans bireyleri hazırlama, numune toplama ve işleme, analitik yöntem ve enstrümantasyon dahil tüm preanalitik süreç titiz bir şekilde tanımlanmalı ve test etmede kullanılmalıdır (31, 32).

Klinik karar vermedeki etkiyi en aza indirmede preanalitik faktörlerin kontrolü esastır. Preanalitik değişkenlerin bazıları gruplama kriteri olarak kullanılıp ayrı referans aralıkların oluşturulmasına sebep olabilir. Bazı durumlarda, laboratuvar ve hekim, referans aralıklarını ayırma ihtiyacını ortadan kaldıran preanalitik değişkenler üzerinde bir miktar kontrole sahiptir.

Genel olarak, preanalitik süreç biyolojik ve metodolojik olmak üzere iki alanı içerir (33). Biyolojik etkenler metabolik ve hemodinamik kökenlidir. Hücre hasarına sebep olabilecek etkenler (fiziksel aktiviteden kan vermeye kadar) göz önünde bulundurulmalıdır. Enzim indüksiyonuna neden olan farmakolojik ajanları kullanan denekler zaten dışlanmalıdır. Preanalitik metodolojik etkenler, numune toplama teknikleri, katkı maddeleri ve tüplerin doldurma sırasını (kan örnekleri için) içeren örnek toplama ve işleme sürecini kapsar.

Aynı analit birden fazla yöntem, cihaz veya sistem ile ölçülüyorsa bu yöntemlerin, cihazların veya sistemlerin karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği doğrulanmalıdır. Alternatif yöntemler veya sistemler karşılaştırılabilir

sonuçlar vermezse, özellikle sayısal sonuçlardaki farklılıklar klinik olarak önemliyse, ayrı referans aralıklarının belirlenmesi gerekebilir (27).

2.2.7.1 Birey Hazırlama

Referans bireylerin seçimi doğru bir şekilde ele alınmalıdır. Yetersiz birey hazırlığı veya tanımlanmış kriterlerden sapmalar, yanlış veya çarpık sonuçlara yol açabilir. Belirlenen kriterler biyolojik varyasyonun ilgili analit(ler) üzerindeki etkisi ile belirlenir. Tablo 2.4 birey hazırlığı ile ilgili dikkate alınması gereken bazı etkenler listelenmektedir (31, 33).

Tablo 2.4: Referans aralığını etkileyebilecek olası preanalitik etkenler

Birey Hazırlama	Numune Toplama	Numune İşleme
Önceki diyet	Çevre koşulları	Numune transportu
Açlık / Tokluk	Zaman	Pıhtılaşma
Farmakolojik Ajanlardan	Postür	Serum /Plazma Ayrılması
Yoksunluk		
İlaç Kullanımı	Numune Türü	Depolama
Örnek Alma Zamanı	Numune Alınan	Analize hazırlık
	Taraf	
Fiziksel Aktivite	Kan akışı	
Örnek Almadan Önceki	Ekipman	
Dinlenme Süresi		
Stres	Teknik	
	Turnike Süresi	

Kan örneklemesinden önce gıda alımı, doğrudan (analit konsantrasyonundaki değişim) veya dolaylı olarak (lipemi) pek çok test sonucunu etkiler. Buna karşılık, uzun süreli açlık da diğer değişiklikleri beraberinde getirir. Birçok analit; kafein, etanol, tütün ve C vitamini gibi maddelerden etkilenir. Bu nedenle, bu maddelerin kullanımı birey hazırlama sürecine dâhil edilir.

Flebotomi prosedürü sırasında egzersiz ve postür test sonucunu etkiler. Postür etkisi, yatarak ve ayakta tedavi sonuçları karşılaştırılırken önemlidir ve daha önce de belirtildiği gibi, bazı analitler için ayrı referans aralıkları oluşturulmasını zorunlu kılar. Dikkate alınacak diğer faktörler arasında etnik köken, mevsimsel değişiklikler ve tümü analit konsantrasyonunu etkileyebilecek sirkadiyen ritimler sayılabilir. Bu sorunların çoğu uygun dışlama kriterleri ile elimine edilir (27).

2.2.7.2 Örnek Türü, Toplama, Taşıma ve Depolama

Numunelerin toplanması, taşınması ve saklanması ile ilgili bir kılavuz laboratuvarında bulunmalıdır. Serum, plazma veya tam kan numuneleri için uygun kan toplama tüpleri belirlenmelidir. Sıvıları toplamak için kullanılan vakumlu tüplerin veya enjektör tiplerinin bilgisi önemlidir. Serum veya plazma ayırma tüpleri veya silikonlu şırıngalar hatalı sonuçlara neden olabilecek şekilde testlerde interferansa sebep olabilir. Örnek bütünlüğü de dikkate alınmalıdır. Sıvılar berrak olmalıdır, yani, kırmızı hücrelerden ve diğer kalıntılardan arınmış olmalıdır. Seçilen numune kan ise, numunenin arteriyel, venöz veya kılcal mı olması gerektiğini tanımlamak gerekir. Örneğin, antikoagülan gerekli ise hangisinin kullanılması gerektiği belirtilmelidir.

Diğer vücut sıvılarından numune alımı, genellikle laboratuvarın kontrolünde olmasa da, toplama ve işleme için özel kuralların tanımlanması gerekir. Bunlar idrar, tükürük, beyin omurilik sıvısı, plevral, perikardiyal, peritoneal, sinovyal ve amniyon sıvılarıdır. Bazı durumlarda, eşlik eden bir kan örneğinin alınması gerekli olabilir. Kanda olduğu gibi, koruyucular ve antikoagülan gibi maddelerin kullanımı hakkında bilgi sahibi olmak çok önemlidir. 24 saatlik idrarda, toplam kreatininin belirlenmesi ile toplanan numunenin bütünlüğünün “doğrulaması” yapılmalıdır.

Bazı örneklerin toplanması ve taşınması için belirli bir sıcaklık (örn. 37°C, oda sıcaklığı veya buzlu) gerekebilir. Ek olarak, bazı örneklerin (analitlerin) korunması, belirli bir sıcaklıkta (-20°C -70°C) saklamayı veya dondurmamayı gerektirir. Genel olarak, numuneler derhal toplandıktan sonra işlenmelidir. Serum veya plazmanın pıhtı veya kırmızı hücrelerden olabildiğince çabuk ve belirli bir sıcaklıkta uzaklaştırılması gerekir (27).

2.2.8 Analitik Metot Özellikleri

Birey içi ve bireyler arası varyasyonun yanı sıra, referans aralıkları ölçüm yönteminin analitik varyasyonunu da içerir. Kullanılan metotlar detaylı tanımlanmalı, kesinlik, doğrusalılık, tespit limiti, geri kazanım, olası interferansları, doğruluk ve izlenebilirlik gibi performans özellikleri rapor edilmelidir (34, 35).

Analitik performansı etkileyen diğer faktörler ekipman / enstrümantasyon, reaktifler (su dahil), kalibrasyon standartları ve hesaplama yöntemleridir. Referans aralıkları oluşturulurken, aynı analizörden çift kullanılıyorsa, enstrümanlar arası varyasyonun yanı sıra lotlar arası varyasyonu da içermelidir.

Üretilen verilerin güvenilirliği oldukça önemlidir. Çünkü metodun kesinliği ve doğruluğu onun diagnostik yararını belirler. Bu nedenle, referans aralıklarının belirlenmesi sırasında QC materyallerinin rutin kullanımı, sadece test sırasında kullanılan analitik protokolü izlemekle kalmaz, aynı zamanda sonuçların uzun vadede denkliliğini sağlar (36).

2.2.9 Referans Değerlerin Analizi

Referans aralığı, referans bireylerden seçilen bir popülasyonda, değerlerin belirli bir yüzdesini (genellikle %95) içerdiği tahmin edilen, bir üst ve alt referans limiti olan ve bu iki limit arası aralık olarak tanımlanır. Çoğu analit için alt ve üst referans limitleri, referans popülasyonu için test sonuçlarının dağılımının 2,5. ve 97,5. persentil değerleri olarak tahmin edilir. Bazı durumlarda, yalnızca bir referans sınırı tıbbi öneme sahiptir, genellikle bir üst limittir, yani 97,5. persentildir.

Referans aralığın güven aralıkları, referans popülasyonunun rastgele örneklendiği varsayılarak oluşturulur. Güven aralığın genişliği, referans birey sayısına ve gözlenen referans değerlerin dağılımına bağlıdır (27).

Referans limitleri belirlemek için iki istatistiksel yöntem bulunmaktadır: parametrik ve nonparametrik yöntemler. Nonparametrik yöntem, gözlemlenen referans değerlerin olasılık dağılımı hakkında özel bir varsayımda bulunmaz. Parametrik yöntem, gözlemlenen değerlerin veya bu değerlerin bazı matematiksel dönüşümlerinin bir Gauss (yani "normal") olasılık dağılımı yaptığını varsayar. Pek çok analitin referans değerleri Gauss dağılımı göstermediğinden, parametrik yöntemin kullanılabilmesi için değerlerin gaussian hale getirilmesi gerekir (37).

Nonparametrik yöntem, bir laboratuvarın istatistik ve hesaplama desteği sınırlıysa, referans aralıkları oluşturmada önerilen prosedürdür. CLSI çalışma grubu, güvenilir referans aralıkları geliştirmedeki en önemli hususun istatistiksel hesaplamalar olmadığını, uygun referans bireyleri seçmek, yeterli sayıda bireyi test etmek ve preanalitik hatalardan kaçınmak olduğunu vurgulamaktadır. Basit nonparametrik yöntemin örneklem büyüklüğü kısıtlamaları bir laboratuvarın referans aralıkları oluşturmasını engelliyorsa ve laboratuvar daha karmaşık prosedürleri yorumlayabilen ve uygulayabilen personele sahipse, CLSI çalışma grubu, geleneksel parametrik yöntem, bootstrap tabanlı yöntem ya da robust yöntemlerinden birinin kullanılmasını önerir (2, 37–39)

Bu son üç yöntem arasından “robust yöntemi” sınırlı sayıda gözlemle en iyi başa çıkma yöntemidir. Robust yöntem parametrik ve nonparametrik yöntemler arasında bir uzlaşma olarak düşünülebilir. Nonparametrik yöntemde popülasyonun normal dağılım göstermek zorunda olmaması, parametrik yöntemde de çok fazla gözlem gerektirmemesi gibi avantajlar robust yöntemi kapsar. Bu metot, verilerin ortalama ve standart sapması yerine, lokasyon ve yayılım ölçütlerini kullanılması dışında parametrik ile aynı formdadır. Robust yöntem, mevcut örneklem büyüklüğünün 120'nin altında olduğu ancak altta yatan popülasyonun bir Gauss dağılımı göstermediği çeşitli durumlarda kullanılmıştır (39).

2.2.9.1 Minimum Referans Değer Sayısı

Nonparametrik metot kullanarak, en az $n = (100/P) - 1$ gözlem elde edilmedikçe, %P uzaklıktaki iki dağılımın farklı yüzdeliklerini birbirinden ayırmak mümkün değildir. Bunun nedeni nonparametrik yöntemin yalnızca gözlemlerin sıralamasına (büyüklük sırasına göre) dayanması ve ölçülen değerlerini dikkate almamasıdır. Örneğin, eğer bir popülasyondan rastgele dokuz gözlem örneği alınır, bunlar büyüklük sırasına göre sıralandığında dokuz sıralamadan sadece dokuz yüzdelik tahmini elde edilebilir. En küçük gözlem, popülasyonun yüzde 10'unun parametrik olmayan tahminidir; en büyük gözlem, nüfusun yüzde 90'ının parametrik olmayan tahminidir. Formülde belirtildiği gibi, dokuz gözlemden oluşan bir gözlem $[9 = (100/P) - 1]$, ki burada $P = 10, 0]$ popülasyonun parametrik olmayan tahminlerinin %10'luk

değerlerini birbirinden ayırabilmek için gerekli minimum örnek boyutunu temsil eder.

Benzer şekilde, 5. yüzdellikten 2,5. yüzdeliği veya 97,5. yüzdellikten 95. yüzdeliği ayırabilmek için (yani $P = 2,5$) minimum 39 ölçüm gereklidir [$39 = (100/2,5) - 1$]. Örneklemedeki en küçük gözlem popülasyonunun 2,5. yüzdeliğin parametrik olmayan tahminidir, en büyük gözlem ise 97,5. yüzdeliğin parametrik olmayan tahminidir.

Aynı zamanda, parametrik olmayan %95'lik referans aralığı elde ederken gözlemlenen uç değerler anormal veya popülasyonun gerçek yüzdelik değerlerini temsil etmiyor olabilir. Reed ve arkadaşları her bir referans bireyin diğerinden ayrılabilmesi için asgari 120 gözlemin gerekli olduğunu düşünmektedir. Bu, her referans limit için %90 güven limitlerinin parametrik olmayan bir şekilde hesaplanmasına da izin vermektedir. Bu aynı yüzdeliklerin referans limitlerini %95 güven aralığında hesaplamak için, minimum 146 referans değeri gerekirken; %99 güven aralığında hesaplamak için en az 210 referans değeri gerekir (40). Linnet, sonuçların dağılımları fazla çarpık olduğunda referans değer sayısını 700'e kadar arttırmayı önermektedir (41). CLSI çalışma grubu da standart olarak minimum 120 referans birey önerisini desteklemektedir (27).

Bu sayı referans setinden hiçbir gözlemin çıkarılmadığı varsayımdır. Eğer anormal veya uç gözlemler çıkarılırsa, en az 120 referans birey elde edilinceye kadar ilave bireyler seçilir. Farklı alt gruplar için ayrı referans aralıkları gerekli görülse, bu aralıkların her biri için en az 120 birey seçilmelidir.

Yenidoğan, pediatrik ve geriatrik hastalar gibi bazı popülasyonlarda alt grup referans değerleri oluşturmak gerektiğinde yeterli sayıyı elde etmek zor olabilir. Yeterli veri elde edilirse bile, veriler yine de parametrik olmayan yöntemle analiz edilmeli ve elde edilen değerlerin sayısına uygun yüzdeliklerle rapor edilmelidir. Alternatif olarak robust yöntemi de tercih edilebilir.

Robust yönteminde minimum gözlem sayısı kısıtlılığı yoktur. Ancak mümkünse çok sayıda gözlemlerin kullanılması arzu edilir. Daha az gözlem kullanmanın sakıncası, referans aralıklarının sınırları için daha geniş güven

aralıklarının oluşması ve istatistiksel belirsizliğin artmasıdır. Belirsizlik denek sayısı arttıkça azalır (27).

Kısacası, gerekli minimum referans değer sayısını etkileyen faktörler; referans aralıkları oluşturma yöntemi, referans popülasyon dağılımı (çarpıklık veya Gauss dağılımı) ve referans limitlerdeki tolere edilebilir belirsizliktir. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için genel kriter, referans limitlerin %90 güven aralığı genişliğinin, %95 referans aralığı genişliğine göre kabul edilebilir derecede küçük olması gerektiğidir. %90 güven aralığı genişliğinin, referans aralığı genişliğinin 0,2 katından daha az olması önerilmektedir. Güven aralığı kabul edilemez derecede genişse daha fazla referans değeri gerekir. Tahmin yönteminin seçimi, belirli bir referans dağılımı için güven aralıklarının genişliği üzerinde bir miktar etkiye sahip olsa da, güven aralıklarının genişliğini en çok etkileyen faktör, mevcut referans değerlerinin sayısıdır (27, 38).

2.2.9.2 Aykırı Değerlerin Belirlenmesi

Referans limitlerin hesabında bahsedilen varsayım, ölçülen referans değerleri setinin “homojen” bir gözlem koleksiyonunu temsil ettiğidir. Bu, tüm değerlerin bir olasılık dağılımı ile karakterize edilen test sonuçlarının aynı temel popülasyondan geldiği anlamına gelir.

Bu koşul referans değerlerinin çoğu ile uyumludur, fakat bazı değerler farklı popülasyondan kaynaklanabilir. Bu gibi değerlerin diğer değerlerin arasında yer alması durumunda, biyokimyasal analizi yapan kişi bu gözlemlerin atipik analitik koşullarda mı oluştuğunu veya bazı aritmetik veya işlemsel hatalar sonucu mu oluştuğunu bilmediği sürece bu değerleri tanımlamak mümkün değildir.

Test sonuçlarının farklı popülasyondan kaynaklanan bu değerleri, çoğu zaman referans değerlerin toplam aralığının dışında kalmaktadır ve aykırı değerler olarak tanımlanmaktadır.

Aykırı değerlerin kaynağı preanalitik veya analitik hata değilse bu değerler silinmemeli çalışmaya dahil edilmelidir. Eğer bir uç değer silinirse, nonparametrik referans limitlerini hesaplayabilmek için yine en az 120 gözlemi tamamlamak gerekir.

Bir referans aralık çalışmasında toplanan verilerin analizinde ilk basamaklardan biri frekans dağılımının görsel olarak incelenmesidir.

Aykırı değerlerin belirlenmesi için birçok istatistiksel teknik mevcuttur. Bu tekniklerin çoğu, analiz edilen referans değerlerin Gauss dağılımı gösterdiğini kabul etmektedir (42).

Dixon tarafından önerilen D / R oranı referans değer tahmininde kullanılmaktadır. Burada D , uç gözlem (büyük veya küçük) ve sonraki en büyük (veya en küçük) gözlem arasındaki mutlak farktır. R , uç değerler dahil olmak üzere tüm gözlemlerin aralığıdır (43). Reed ve arkadaşları, üçte bir değerini cut off değeri olarak önermektedir. D farkı, R aralığının üçte birine eşit veya daha büyükse, uç gözlem silinir. 120'ye kadar olan örneklem büyüklükleri için bu kriter oldukça muhafazakardır(40). Bir aykırı değer gerçekte anormal bir gözlem olduğuna dair bir kanıt olmadığında ve dağılımın genellikle tam olarak Gaussian olmadığı varsayıldığında, özellikle parametrik olmayan yöntem ile referans aralıkları belirlendiğinde D/R oranı için üçte bir kuralı uygundur. CLSI çalışma grubu da, istatistiksel olarak anlamlı aykırı değerleri gözlemlenen bir referans değerleri setinin incelenmesinde bu testin ve cut-off değerinin kullanımını destekler (27).

Dağılımın aynı tarafında iki veya üç aykırı değer var olduğunda (yani hepsi büyük uç değer veya küçük uç değerse), üçte bir kuralı (veya benzer herhangi bir D/R kuralı) en uç değeri istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmede başarısız olabilir. Bu da biraz daha az uçta olan diğer aykırı değerlerin varlığını gizler. Böyle bir durumda, üçte bir kuralı, en küçük uçtaki aykırı değere de ayrıca uygulanmalıdır. Kural, bu uç değer reddine neden olursa, o zaman daha uç değerler de doğal olarak reddedilmelidir. Kural en az uçtaki değeri reddetmezse, o zaman tüm uç değerleri kabul etmeli veya alternatif olarak tüm aykırı değerleri dikkate alan bir test uygulanmalıdır. Böyle bir teste blok prosedürü denir (42).

Tukey tarafından önerilen başka bir uç değer tespit yöntemi, verilerin ortadaki %50'sini kullanır. Bu sayede dağılımın bir tarafındaki çoklu uç değerlerin olası maskeleye etkisini azaltır veya tamamen kaldırır. Bu yöntem, örnek veri setinin alt ve üst çeyreklerin hesaplanması işlemidir (44).

Q_1 : alt çeyreklik, 25. yüzdilik

Q_2 : ortanca değer, 50. yüzdilik

Q_3 : üst çeyreklik, 75. yüzdilik

$Q_3 - Q_1(IQR)$: çeyreklikler arası fark

$Q_1 - 1.5 * IQR$: alt limit

$Q_3 + 1.5 * IQR$: üst limit

Sınırların dışındaki herhangi bir veri noktası (alt limitten küçük veya üst limitten büyük bir değer) sınırlayıcı olarak kabul edilir ve sonraki referans aralık tahmininden çıkarılır. Teoride, ortalama olarak bu yöntem Gauss dağılımına ait verilerin kabaca % 0,7' sini dışlar. Referans değerler Gauss dağılmamışsa, dönüştürülmeleri gerekir. Box ve Cox bu dönüşümü sağlayan güçlü bir yöntemdir (45). Box-Cox dönüşümü Tukey aykırı değer tespit yöntemi ile birlikte kullanılabilir (39).

Herhangi bir aykırı değer reddedildiğinde, kalan verileri ek aykırı değerler için test etmek uygun olur. Bu aynı teknikler, sonuç olarak referans aralıkları oluşturmak için hangi yöntemin kullanıldığına bakılmaksızın uygulanmalıdır (27).

2.2.9.3 Referans Değerlerin Gruplandırılması

Tanımlanan bireylerin alt grupları için ayrı referans aralıklarının istenme olasılığı, örneklerin toplanması ve analizinden önce tasarlanmalıdır. Erkekler ve kadınlar veya farklı yaş grupları için ayrı referans aralıklarını, klinik olarak yararlı olmadıkları ve / veya fizyolojik olarak iyi temellendirilmedikleri sürece gruplamaya gerek yoktur. Yeni bir analiz için bu gibi bilgiler mevcut olmayabilir. Bununla birlikte, her alt grup için en az 120 birey örneklenmelidir. İki alt grubun ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıysa (% 5 veya %1 olasılık seviyesinde), her bir alt grubun referans aralığı oluşturulabilir. Bununla birlikte, gözlemlenen herhangi bir fark, klinik olarak önemsiz olsa da, numune boyutları yeterince büyükse, istatistiksel olarak anlamlılığı artar.

Sinton ve arkadaşları, alt grupların ortalamaları arasındaki fark, referans bireylerin birleştirilmiş örneklerinden hesaplanan %95 referans aralığın %25'inden büyük olmadığı sürece, ayrı referans aralıklarının oluşturulmamasını önermiştir (46).

Bununla birlikte, Harris ve Boyd, alt grup ortalamaları arasındaki daha küçük farklılıkların, birleştirilmiş referans limitlerin dışındaki bir alt grubun oranlarının, her iki tarafta istenen %2,5'ten çok farklı olduğu durumlara yol açabileceğini göstermiştir. Birleştirilmiş grubun referans limitlerinden birinin bir alt gruptaki bireylerin %4'ünü aştığında, bu alt grup için hassasiyet ve özgüllükten kaynaklanan farklılıkların, tanı sürecinin bir parçası olarak laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasını yanıltabilmektedir. Bu problem, ortalamalar aynı olsa bile meydana gelebilir. Alt grupların standart sapmaları oranı 1,5 veya daha fazla ise, geniş dağılım gösteren alt grubun büyük bir kısmı dar dağılım gösteren alt grubun her iki ucunu da aşar. Bu nedenle, referans bireylerin gerçek örneklemesinden önce, ilgili analitlere göre alt grup referans aralıklarının olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Her bir analiz ile ilgili fizyolojik bilgiler ve klinik uygulamada ayrı alt grup aralıklarının potansiyel yararlılığı değerlendirilmelidir. Bu tür bir değerlendirme, alt grup farklılıklarının var olabileceğini ve klinik öneme sahip olabileceğini gösteriyorsa, her bir alt grup için en az 120 referans birey örneklenmelidir. Referans aralıkları alt gruplara ayırırken, alt grup ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığını hesaplamak gerekir. Bunun için Harris ve Boyd z testini kullanmayı önermektedir (47).

$$z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\left[\left(\frac{S_1^2}{n_1} \right) + \left(\frac{S_2^2}{n_2} \right) \right]^{\frac{1}{2}}}$$

İki alt grubun gözlemlenen ortalamaları \bar{x}_1 ve \bar{x}_2 ise S_1^2 ve S_2^2 gözlenen varyanslarıdır. n_1 ve n_2 , her bir alt gruptaki referans değer sayısıdır. Orijinal veriler çok çarpıksa, log dönüşümü gibi basit bir dönüşüm, Gauss formuna daha yakın bir değer dağılımı sağlayabilir. Daha sonra z-testinin dönüştürülmüş değerlere uygulanması önerilir (47).

$$z^* = 3 \cdot \sqrt{\frac{n_{ortalama}}{120}} = 3 \cdot \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{240}}$$

Hesaplanan z , z^* 'yi aşarsa, gruplama yapılması önerilir. Ayrıca, standart sapma oranı büyükse, örneğin $S_2/(S_2 - S_1)$ oranı 3'ten küçükse ve S_2 , 1.5 S_1 'i aşıyorsa ya da eşitse gruplama yapılması önerilir (47).

Hesaplamanın basitliğine rağmen, Harris / Boyd yaklaşımında bazı zayıflıklar mevcuttur (48). Bu yaklaşım, verilerin bir Gauss dağılımını takip ettiğini varsayar ve alt grupların eşit olmayan prevalanslarını hesaba katmaz. Bunun yanında, ortalamalar ve standart sapmalardan hesaplanan z-skoru, dağılımların kuyruk davranışlarını da gösterememektedir. Örneğin, aynı alt referans limitlere ve eşit olmayan standart sapmalara sahip iki dağılım, farklı üst referans limitlere sahip olabilir ve bu durumun tersi de olabilir. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için, birleştirilmiş dağılımın her bir ucundaki referans limitin dışındaki iki alt sınıfın oranlarının doğrudan tahminine dayanan alternatif bir yöntem önerilmiştir (49). Lahti, Nordic Reference Interval Project'ten gelen verileri kullanarak çeşitli yöntemleri karşılaştıran öğretici örnekler sağlamıştır (50).

İkiden fazla alt grup karşılaştırıldığında durum karmaşık hale gelir. Lahti'ye göre, Harris / Boyd yaklaşımı ve alternatif yaklaşım birkaç alt grup içeren bir bölümlenme problemini çözmede ideal değildir (48, 49, 51)

2.2.10 Referans Aralıkların Hesaplanması

Referans aralığı hesaplamasında kullanılan istatistiksel yöntemler genel olarak parametrik yöntemler ve nonparametrik yöntemler diye ikiye ayrılır. Bunların yanında her iki yöntemden modifiye edilmiş başka birçok yöntem de mevcuttur. Bu modifikasyonların amacı yöntemin gücünü arttırmak ve daha düşük veri setleriyle anlamlı sonuçlar üretebilmektir (28, 38, 52).

2.2.10.1 Parametrik Yöntemler

Referans dağılım Gaussian olduğunda ya da matematiksel transformasyonlarla Gaussian hale getirildiğinde kullanılabilir. Gaussian dağılımlar ortalama, standart sapma (SD), medyan gibi dağılım parametreleri ile tanımlanır. 2,5. ve 97,5. yüzdeleri hesaplamak için aşağıdaki formüller kullanılır.

$$2,5 \text{ \u00fczdelik} = \text{Ortalama} + 1.96 \cdot SD$$

$$97.5 \text{ \u00fczdelik} = \text{Ortalama} + 1.96 \cdot SD$$

Parametrik yöntemler nonparametrik yöntemlere göre daha komplikedir, elde edilen güven aralıkları da daha dardır. Bu da daha kesin bir yaklaşımda bulunulmasına yardım eder. Ayrıca parametrik yöntemler düşük veri miktarlarında bile anlamlı sonuç verebilirler.

2.2.10.2 Nonparametrik Yöntemler

Referans dağılımı Gaussian olmayan değerleri analiz edebilen bir yöntemdir. Hangi örnekleme tipinde olursa olsun, dağılım Gaussian değilse, nonparametrik yöntemlerin kullanılması gerekir. Böylece referans bireylerin seçimi kolaylaşır. Özellikle laboratuvar bilgi sisteminde kayıtlı hasta test sonuçları rahatlıkla kullanılabilir.

Biyolojik veriler daha çok Gaussian olmayan dağılım gösterdiklerinden nonparametrik yöntemler daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak nonparametrik yöntemler için denek sayısının en az 120 olması gerekir. Bu problemin aşılması için birçok modifiye yöntem tasarlanmıştır ve bunlara genel olarak indirekt yöntemler denilmektedir (28, 38, 52, 53). Bunların çoğu bilgisayar programı haline getirilmiştir (54, 55).

Öncelikle veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır; dağılımın %95'ini içine alan yani %2,5 ile %97,5' e denk gelen noktalar belirlenir.

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

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

'n' veri sayısını gösterir. Sonuçlar da sıra numarasına gösterir. Bazen küsuratlı rakamlar çıkabilir, bu durumda rakamlar yuvarlanır. Alt değer 11,5 çıkmışsa, 12'ye yuvarlanır ve 12. sıradaki veri, dağılımının alt değeri olarak tanımlanır, gerekirse aynı işlem üst değer için de yapılır (56). Eğer dağılım Gaussian değilse ve çalışma parametrik yöntemlerle yapılmak isteniyorsa o zaman veri transformasyonu yapılır (28).

YÖNTEM

3.1. PREANALİTİK, ANALİTİK ve POSTANALİTİK SÜREÇ

25(OH) vitamin D analizi için, rutin olarak venöz kan numuneleri hasta barkodu yapıştırılmış BD Vacutainer Serum Seperatörlü II Advance tüplerine (SST) (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) alınıp, 20-30 dakika pıhtılaşması için bekletilir. +4°C ve 2500g'de 10 dakika boyunca santifüj edilir. Numuneler; soğutmalı, korumalı çantalarda dik pozisyonda kuryeler aracılığı ile İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Merkez Laboratuvarı'na gönderilir.

Abbott Architect i2000 (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) otoanalizörü ile serumda 25 (OH) vitamin D düzeyleri kemilüminesan mikropartikül immunassay (CMIA) metodu ile ölçülür. Ayrıca serumda hemoliz, lipemi, ikteri indeksleri de çalışılır. Architect 25 (OH) vitamin D 5P02 kitleri kullanılır. Architect 25(OH) vitamin D tetkiki, NIST SRM 2972 (National Institute of Standards & Technology Standard Reference Material 2972) uyarınca standardize edilmiştir. Düzenli kalibrasyonları ve günlük iç kalite kontrolleri yapılır. Dış kalite kontrolü aylık olarak Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği Eksternal Kalite Kontrol (KBUDEK) programı ile gelen kontrol materyalleri kullanılarak gerçekleştirilir.

Sonuçlar laboratuvar bilgi sistemine (LIS) (VENTURA Yazılım Ltd. Şti, Ankara, Türkiye) aktarılır.

3.2. REFERANS BİREYLERİN SEÇİMİ

15 Mayıs 2014 - 21 Şubat 2019 tarihleri arasında çalışılan 0-18 yaş arası tüm pediatrik bireyler çalışmaya dâhil edildi. LIS üzerinden retrospektif olarak 18 yaş altı tüm bireylerin D vitamini değerleri alındı. Başlangıçta 70.301'i kadın, 60.114'ü erkek olmak üzere toplam 130.415 veri çalışmaya dâhil edildi.

Tanımlayıcı verileri eksik olan bireyler ile hemoliz, lipemi ve ikteri indeksleri pozitif olan bireyler çıkarıldı. Birden fazla sonucu olanların sadece ilk değerleri referans değer kabul edildi. Diğer sonuçları dışlandı. Bu dışlamalar sonrasında 45.596'sı kadın, 39.070'i erkek olmak üzere 84.666 kişi referans birey olarak kabul edildi.

3.3. REFERANS ARALIKLARIN ANALİZİ

Referans limitler oluşturulurken Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesinin önerileri (4) doğrultusunda ağır eksiklik olarak tanımlanan 25 (OH) vitamin D'nin ≤ 5 değerleri ve fazlalık olarak tanımlanan >100 değerleri patolojik olarak kabul edilip tüm verilerden çıkarıldı. Bu dışlama sonrasında 44.289'u kadın, 38.773'ü erkek olmak üzere toplam 83.062 kişi referans birey olarak kabul edildi.

Patolojik verilerin referans aralık hesabına olası etkilerini gözlemlemek için endokrinoloji, nefroloji, onkoloji servisleri ve polikliniklerinden ayrıca pediatrik yoğun bakım ve yeni doğan yoğun bakımdan gelen numuneler çıkarılarak başka bir veri seti daha oluşturuldu. Patolojik olduğu düşünülen veriler de çıkarıldıktan sonra oluşturulan ikinci veri setinin frekansı 40.616'sı kadın, 35.822'si erkek olmak üzere toplam 76.438'dir.

Yaşları küçükten büyüğe doğru sıralanmış veriler 1,5 yaşa kadar yaklaşık 1000 kişilik ardışık gruplara, 18 yaşa kadar da 3000 kişilik ardışık gruplara ayrıldı. Toplamda 32 yaş grubu oluşturuldu. Her yaş grubu için referans limitler belirlendi. Verilerin Gaussian dağılmaması sebebiyle CLSI'nın önerileri doğrultusunda nonparametrik yöntemle analizleri yapıldı. Referans limitler birleştirilerek sürekli referans aralıklar oluşturuldu.

Aynı şekilde daha önce tanımlanan patolojik olduğunu varsayılan polikliniklerden gelen veriler çıkarılarak oluşturulan 2. veri seti de yaşa göre

alt gruplara ayrıldı. Aynı analiz süreçlerine tabi tutuldu. Oluşturulan referans aralıklar karşılaştırıldı.

3.4. REFERANS ARALIKLARIN ALT GRUPLARA AYRILMASI

Yaş haricinde cinsiyet ve mevsimlere göre alt grupların oluşturulup oluşturulamayacağı analiz edildi. Dört mevsim birbiri ile karşılaştırıldı. Kış için aralık, ocak, şubat; ilkbahar için mart, nisan, mayıs; yaz için haziran, temmuz, ağustos; sonbahar için eylül, ekim, kasım aylarını içerecek şekilde ayrıldı. Her bir mevsimin cinsiyet alt grupları da analiz edildi. Tüm bu alt gruplara ayırma sonrasında 3 yaşına kadar olan gruplarda veri sayısında azalma görüldü. Bu azalan verinin özgüllüğü olumsuz etkilemesinden endişe edildiği için dört mevsime ayrılan verilerin 3 yaş sonrasının cinsiyetleri analiz edildi.

Alt gruplara ayırma yapılırken Lahti ve arkadaşlarının önerileri kullanıldı. Birleştirilmiş grubun alt referans limiti (% 2,5) oluşturulan alt grupların \leq %0.9 veya \geq %4.1 sınırını aşarsa veya birleştirilmiş grubun üst referans limiti (%97.5) alt grupların \leq %95.9 veya \geq %99.1 sınırlarından en az birini aşması durumunda alt gruplara ayırmayı önermektedir. Birleştirilmiş grubun alt referans limiti alt grupların $>$ %1.8 ve $<$ %3.2 sınırları arasında ve üst referans limiti alt grupların $>$ %95.9 ve $>$ %99.1 sınırları arasında seyrederse birleştirmeyi, herhangi bir limiti aşması durumunda da marjinal olarak tanımlamayı önermektedir.(49)

Her bir alt grubun referans limitleri oluşturulurken MedCalc (version 15.8; MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) ve SPSS (version 25; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programları kullanıldı. Bu referans limitleri SigmaPlot 10.0 (Systat Software, San Jose, CA, USA) programı ile birleştirilerek sürekli ve yüksek çözünürlüklü hale getirildi.

3.5. REFERANS ARALIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada indirekt yöntemle elde edilen referans aralıklar direkt yöntemle oluşturulmuş pediatrik popülasyon için dünyada referans kabul edilen çalışmalardan biri olan KiGGS (German Health Interview and Examination Survey For Children and Adolescents) çalışma grubunun referans aralıkları ile karşılaştırıldı.(57)

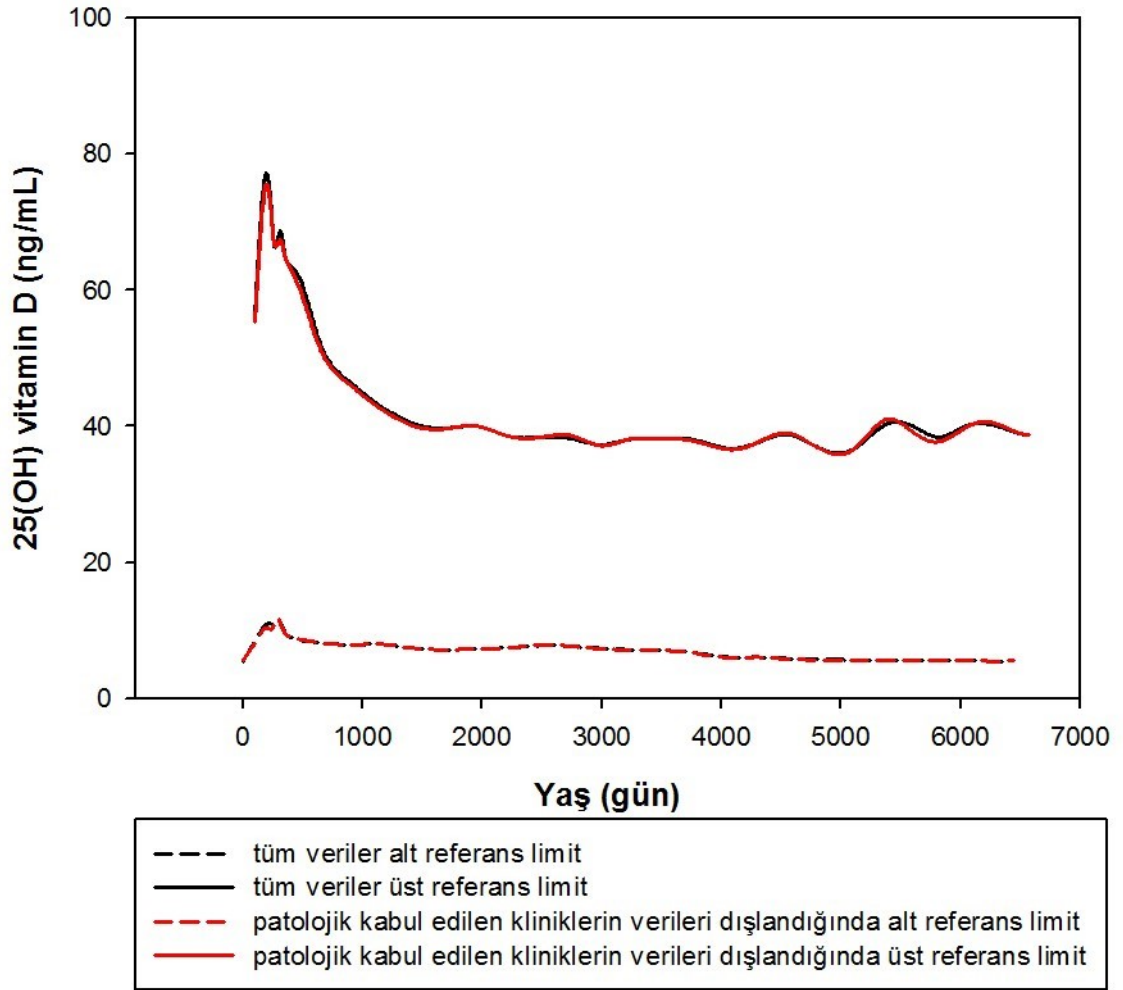
KiGGS'in yaptığı çalışmada 4908 kadın, 5108 erkek çalışmaya dahil edilmiştir yaş ortalamaları 9.5 ± 4.6 (1-18 yaş) dır.25 (OH) vitamin D düzeyleri Liaison otoanalizöründe (DiaSorin, Dietzenbach, Germany) luminesansimmunassay metot ile ölçülmüştür. Referans aralıkları cinsiyet alt gruplarına ayrılmış, yaş aralıkları da 1 yaşında 18 yaşına kadar 6 ay aralıklarla 33 yaş grubuna ayrılmıştır. 1 yaşından küçük bireyler için referans aralıkları sunulmamıştır.(57)

Sürekli referans aralıklar, KiGGS'in raporladığı referans aralıkların yaş dağılımına göre yeniden gruplandırılarak karşılaştırma yapıldı. Hesaplanan sürekli referans aralıklarla KiGGS'in referans aralıkları arasındaki analitik fark izin verilen toplam hata (TEa)'ya göre değerlendirildi. Aynı zamanda tüm veriler hem hesaplanmış referans aralıklara hem de KiGGS'in referans aralıklarına tabi tutularak referans dışında kalan birey yüzdeleri kıyaslanarak klinik anlamlılıkları değerlendirildi.

BULGULAR

4.1. PATALOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Patolojik verilerin referans aralıkların hesabına olası etkilerini gözlemek için endokrinoloji, nefroloji, onkoloji servisleri ve polikliniklerinden ayrıca pediatrik yoğun bakım ve yenidoğan yoğun bakımdan gelen numuneler çıkarılarak başka bir veri seti daha oluşturuldu. Tüm verilerin referans aralıkları ile patolojik olduğu kabul edilen kliniklerin verilerinin çıkarılmış olduğu veri setinin referans aralıkları arasındaki benzerlik şekil 4.1 gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Olası patolojik verilerin 25(OH) vitamin D referans aralıklarına etkisi

Tablo 4.1’de görüldüğü gibi iki veri setinin referans aralıkları arasında belirgin bir fark görülmediği için sonraki veri analiz aşamalarında tüm klinik ve servislerden gelen sonuçlar çalışmaya referans değer olarak dâhil edildi.

Tablo 4.1: Olası patolojik verilerin 25(OH) vitamin D referans aralıklarına etkisi

Yaş		Patolojik Veriler			Nonpatolojik Veriler*			Fark (%)	
Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	n	ARL	ÜRL	Alt limit	Üst limit
0	98	1039	5.50	56.20	734	5.60	55.31	-1.82	1.58
98	185	1039	8.40	76.80	941	8.10	75.09	3.57	2.23
185	243	1039	10.80	70.20	989	10.38	69.95	3.94	0.36
243	274	1039	11.00	66.40	1000	10.22	66.39	7.11	0.02
274	314	1039	11.30	68.70	993	11.64	67.36	-3.01	1.95
314	365	1039	11.20	64.30	984	11.13	64.38	0.67	-0.12
365	481	1039	9.40	61.58	2917	9.40	59.92	0.00	2.69
481	658	3000	8.60	51.60	2896	8.70	50.96	-1.16	1.25
658	890	3000	8.20	46.60	2883	8.20	46.19	0.00	0.88
890	1153	3000	7.90	43.00	2902	7.90	42.63	0.00	0.87
1153	1427	3000	8.00	40.40	2870	8.00	40.02	0.00	0.93
1427	1700	3000	7.40	39.70	2859	7.40	39.65	0.00	0.13
1700	1961	3000	7.20	40.00	2865	7.20	40.00	0.00	0.00
1961	2232	3000	7.30	38.50	2804	7.30	38.50	0.00	0.00
2232	2493	3000	7.50	38.40	2838	7.50	38.40	0.00	-0.01
2493	2744	3000	7.80	38.20	2780	7.85	38.64	-0.67	-1.15
2744	2993	3000	7.70	37.30	2772	7.70	37.17	0.00	0.36
2993	3236	3000	7.40	38.10	2710	7.30	38.12	1.35	-0.06
3236	3486	3000	7.20	38.20	2705	7.20	38.14	0.00	0.17
3486	3752	3000	7.10	38.10	2710	7.10	37.92	0.00	0.47
3752	4042	3000	6.80	36.80	2861	6.76	36.65	0.66	0.42
4042	4287	3000	6.10	37.50	2475	6.00	37.50	1.64	0.00
4287	4558	3000	6.10	38.80	2674	6.10	39.00	0.00	-0.52
4558	4831	3000	5.90	36.70	2583	5.80	36.64	1.69	0.16
4831	5106	3000	5.80	36.60	2616	5.70	36.56	1.72	0.12
5106	5365	3000	5.70	40.20	2629	5.60	40.95	1.75	-1.87
5365	5603	3000	5.70	40.00	2705	5.67	39.14	0.61	2.15
5603	5821	3000	5.70	38.40	2692	5.60	37.77	1.75	1.64
5821	6040	3000	5.60	40.00	2760	5.60	39.80	0.00	0.50
6040	6246	3000	5.70	40.30	2772	5.70	40.64	0.00	-0.84
6246	6444	3000	5.50	39.20	2815	5.50	39.30	0.00	-0.26
6444	6569	3000	5.60	38.70	1704	5.60	38.70	0.00	0.00

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit

***Patolojik kabul edilen kliniklerden gelen veriler dışlandığında kalan**

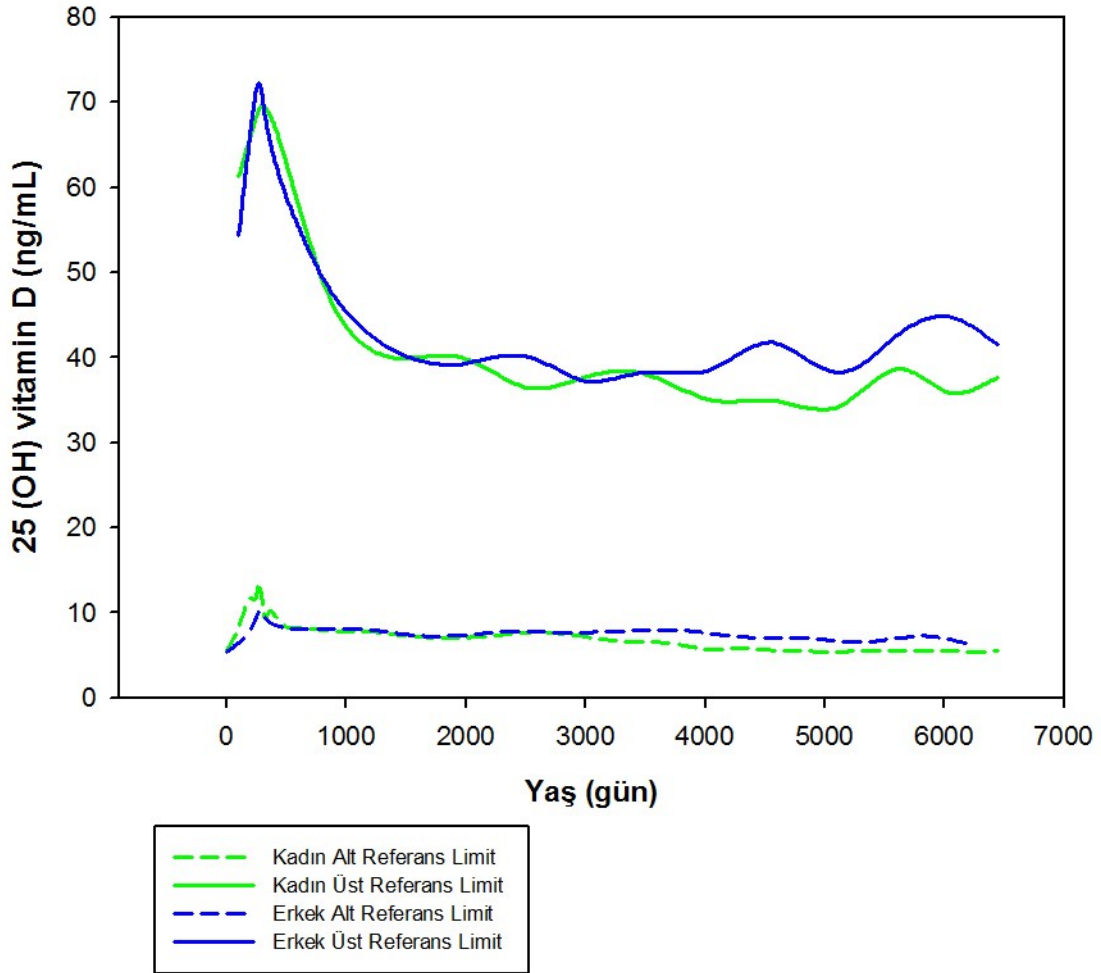
4.2. HESAPLANMIŞ REFERANS LİMİTLERİ ve CİNSİYET ALT GRUPLARI

Tablo 4.2: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D referans limitleri (ng/mL)

YAŞ (gün)		TÜMÜ			KADIN			ERKEK		
Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	n	ARL	ÜRL	n	ARL	ÜRL
0	98	1039	5.50	56.20	450	5.53	61.25	589	5.40	54.40
98	185	1039	8.40	76.80	445	8.30	76.87	594	8.36	76.83
185	243	1039	10.80	70.20	496	11.59	68.30	543	7.76	71.36
243	274	1039	11.00	66.40	541	11.72	68.72	498	9.59	62.11
274	314	1039	11.30	68.70	487	13.48	69.46	552	10.26	68.74
314	365	1039	11.20	64.30	500	9.62	63.12	539	11.50	65.05
365	481	1039	9.40	61.58	1479	10.20	63.70	1521	8.81	59.59
481	658	3000	8.60	51.60	1415	8.44	49.70	1585	8.90	53.94
658	890	3000	8.20	46.60	1421	8.20	46.03	1579	8.10	47.35
890	1153	3000	7.90	43.00	1388	7.80	40.31	1612	8.23	44.37
1153	1427	3000	8.00	40.40	1349	7.80	39.93	1651	8.03	40.60
1427	1700	3000	7.40	39.70	1363	7.40	37.69	1643	7.40	40.50
1700	1961	3000	7.20	40.00	1359	7.10	40.00	1641	7.20	39.20
1961	2232	3000	7.30	38.50	1392	7.10	38.53	1608	7.40	38.50
2232	2493	3000	7.50	38.40	1469	7.30	36.50	1531	7.70	40.17
2493	2744	3000	7.80	38.20	1463	7.70	36.30	1537	8.20	40.16
2744	2993	3000	7.70	37.30	1483	7.61	37.68	1517	7.70	37.21
2993	3236	3000	7.40	38.10	1551	7.20	36.72	1449	7.80	40.90
3236	3486	3000	7.20	38.20	1530	6.73	38.10	1470	7.80	38.30
3486	3752	3000	7.10	38.10	1530	6.63	37.87	1470	8.08	39.84
3752	4042	3000	6.80	36.80	1521	6.31	35.00	1479	8.00	38.50
4042	4287	3000	6.10	37.50	1483	5.70	33.95	1517	8.00	39.02
4287	4558	3000	6.10	38.80	1489	5.80	34.97	1511	7.18	41.78
4558	4831	3000	5.90	36.70	1596	5.60	34.61	1404	7.00	37.89
4831	5106	3000	5.80	36.60	1705	5.50	34.14	1295	7.00	38.22
5106	5365	3000	5.70	40.20	1810	5.40	37.34	1190	7.20	42.13
5365	5603	3000	5.70	40.00	1890	5.60	38.67	1110	6.60	42.57
5603	5821	3000	5.70	38.40	1963	5.50	37.20	1037	6.90	40.31
5821	6040	3000	5.60	40.00	2087	5.50	35.84	913	7.28	44.80
6040	6246	3000	5.70	40.30	2127	5.60	40.18	873	6.90	42.56
6246	6444	3000	5.50	39.20	2185	5.40	37.64	815	6.20	41.60
6444	6569	3000	5.60	38.70	1322	5.50	39.61	500	6.50	38.70

ARL: Alt referans limit ÜRL:Üst referans limit

Hesaplanmış referans limitler tablo 4.2'de gösterilmektedir. Bu referans limitlerin birleştirilmesi ile oluşturulan sürekli referans aralıkları şekil 4.2'de gösterilmektedir.



Şekil 4.2: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin cinsiyete özgü sürekli referans aralıkları

Referans aralıklarının cinsiyete göre alt gruplara ayırma analizini yapabilmek için Lahti ve arkadaşlarının önerileri kullanıldı. Cinsiyete göre alt gruplara ayırma sonuçları tablo 4.3'de gösterildi. Analiz sonrasında yaş aralığı 0-3236 güne (yaklaşık 9 yaş) kadar olan referans aralıkların kadın - erkek alt grupları birleştirildi, 3236. gün sonrası referans aralıkları kadın ve erkek olarak iki alt gruba ayrıldı.

Tablo 4.3: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin referans aralıklarının cinsiyete göre alt gruplara ayrım analizi tablosu

YAŞ (gün)	Tüm												Gruplama							
	Kadın persentil değerleri						Erkek persentil değerleri													
Alt	Üst	ARL	ÜRL	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	
0	98	5.50	56.20	5.20	5.30	5.70	5.75	51.01	55.38	63.15	75.09	5.20	5.30	5.50	5.70	48.17	50.94	64.63	78.43	M
98	185	8.40	76.80	6.20	7.21	10.64	12.36	71.61	73.47	87.01	96.31	6.27	7.20	9.30	10.94	69.35	72.79	83.01	90.79	B
185	243	10.80	70.20	9.43	10.77	12.48	13.25	64.25	65.52	76.03	88.31	5.98	7.24	10.77	13.89	66.54	69.08	81.15	91.74	M
243	274	11.00	66.40	8.03	9.83	12.73	14.41	62.28	65.50	73.27	81.73	6.20	8.29	11.00	12.59	57.15	58.91	66.53	74.94	M
274	314	11.30	68.70	8.47	11.85	14.80	15.70	59.90	64.21	71.73	81.56	8.30	9.68	11.27	13.27	63.90	65.98	74.14	82.12	M
314	365	11.20	64.30	6.71	8.40	12.11	12.95	58.80	61.09	66.98	77.52	8.86	11.09	12.46	12.80	59.69	63.21	66.24	73.90	B
365	481	9.40	61.58	7.93	9.26	10.84	11.87	56.56	59.25	70.97	80.15	6.67	8.10	10.00	10.74	53.86	56.12	62.50	75.03	B
481	658	8.60	51.60	6.60	7.40	9.20	9.90	46.09	48.40	52.40	58.25	6.33	7.75	9.78	10.70	48.69	50.70	58.10	68.85	B
658	890	8.20	46.60	6.56	7.36	9.00	9.70	42.27	44.75	49.40	54.52	6.60	7.60	9.01	9.58	43.64	45.44	49.31	56.26	B
890	1153	7.90	43.00	6.10	7.20	8.00	8.80	37.21	38.56	43.90	48.55	6.80	7.60	8.70	9.20	40.69	42.50	46.79	51.28	B
1153	1427	8.00	40.40	7.10	7.50	8.22	8.60	36.43	37.94	41.00	48.14	6.29	7.57	8.47	9.17	37.60	39.20	42.83	46.51	B
1427	1700	7.40	39.70	6.50	7.10	7.70	8.09	34.60	35.77	39.92	43.93	6.08	7.06	7.76	8.40	37.30	39.22	43.56	48.84	B
1700	1961	7.20	40.00	6.12	6.70	7.65	8.08	36.46	38.40	42.05	50.61	6.28	6.90	8.00	8.40	36.47	37.70	42.34	52.26	B
1961	2232	7.30	38.50	5.95	6.81	7.46	7.80	35.20	37.50	41.20	50.52	6.40	7.10	7.80	8.20	36.30	37.90	42.31	45.56	B
2232	2493	7.50	38.40	6.32	6.95	7.51	8.10	33.90	35.30	38.77	42.64	6.78	7.46	8.00	8.40	36.90	37.90	42.68	45.12	B
2493	2744	7.80	38.20	6.62	7.20	7.80	8.10	34.40	35.42	38.95	46.76	6.87	7.80	8.62	9.00	36.69	38.06	42.66	48.12	M
2744	2993	7.70	37.30	6.60	7.10	7.90	8.10	34.40	35.65	39.07	46.68	6.60	7.40	8.12	8.60	35.10	35.80	40.04	46.10	B
2993	3236	7.40	38.10	6.20	6.79	7.50	7.80	33.94	35.03	39.00	44.81	6.60	7.30	8.00	8.50	36.61	37.76	44.18	51.59	B
3236	3486	7.20	38.20	5.88	6.30	7.10	7.40	33.52	36.20	40.38	53.79	6.52	7.30	8.20	8.76	34.57	36.48	40.00	43.84	M
3486	3752	7.10	38.10	5.88	6.50	6.80	7.10	32.82	36.20	39.97	47.37	7.02	7.65	8.40	8.80	35.70	37.09	41.60	47.68	A
3752	4042	6.80	36.80	5.30	5.90	6.60	6.80	32.16	33.93	37.52	46.43	6.60	7.50	8.20	8.60	35.50	36.93	41.48	50.37	A
4042	4287	6.10	37.50	5.40	5.60	5.85	6.00	29.45	32.10	37.43	45.88	6.47	7.80	8.36	8.80	36.20	37.58	40.94	46.37	A
4287	4558	6.10	38.80	5.44	5.60	5.90	6.10	29.90	32.93	38.72	51.24	6.12	7.00	7.44	8.00	36.40	38.86	44.38	55.97	A
4558	4831	5.90	36.70	5.20	5.40	5.70	5.90	29.90	32.59	39.30	52.09	6.00	6.70	7.40	7.70	34.10	36.50	42.49	49.55	A
4831	5106	5.80	36.60	5.20	5.40	5.60	5.80	30.91	32.80	36.60	46.40	5.80	6.50	7.10	7.50	34.50	37.00	45.47	55.47	A
5106	5365	5.70	40.20	5.20	5.30	5.60	5.73	32.25	34.70	43.32	60.21	6.20	6.94	7.40	7.78	35.40	39.88	46.96	60.64	A
5365	5603	5.70	40.00	5.20	5.40	5.60	5.80	32.10	34.39	43.50	62.25	5.60	6.20	7.10	7.36	35.60	38.74	46.60	52.60	M
5603	5821	5.70	38.40	5.20	5.40	5.60	5.70	31.44	34.25	41.42	51.53	5.87	6.60	7.20	7.30	35.44	37.18	43.22	51.47	A
5821	6040	5.60	40.00	5.20	5.40	5.60	5.70	30.94	33.60	43.35	52.52	6.12	6.65	7.62	7.85	39.80	41.63	48.57	67.58	A
6040	6246	5.70	40.30	5.20	5.43	5.70	5.80	34.08	37.09	45.11	66.19	6.10	6.67	7.30	7.60	37.62	38.32	47.85	65.76	A
6246	6444	5.50	39.20	5.20	5.30	5.50	5.60	31.91	34.81	41.37	59.09	5.50	6.00	6.42	7.05	36.96	39.58	44.05	52.88	A
6444	6569	5.60	38.70	5.20	5.30	5.60	5.70	32.00	36.90	46.94	59.81	5.95	6.50	6.91	7.30	36.00	36.99	40.48	52.28	A

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştirir M: Marjinal grup

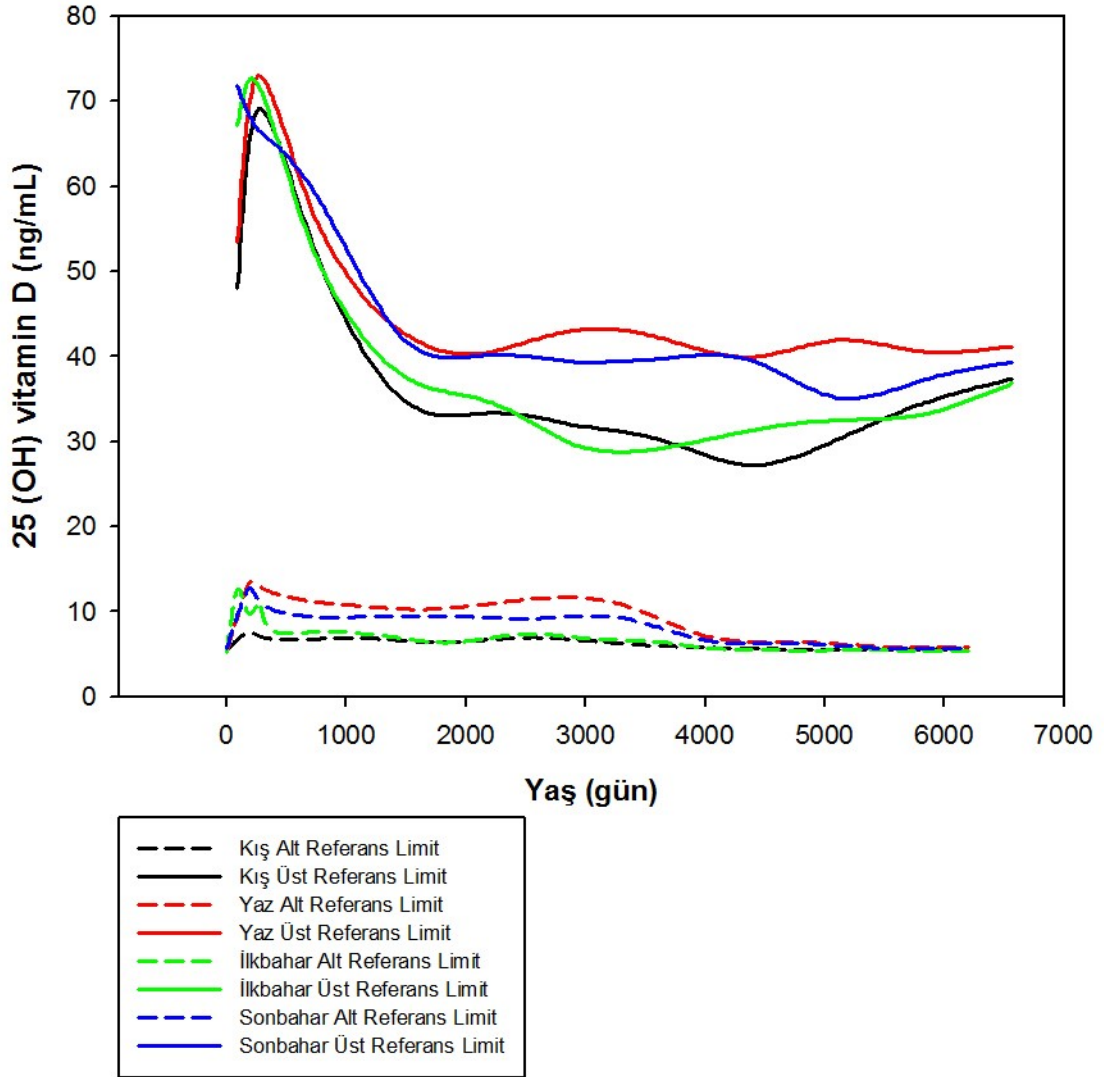
4.3. HESAPLANMIŞ REFERANS ARALIKLARIN MEVSİMLERE GÖRE ALT GRUPLARI

Yapılan çalışma indirekt olduğu için referans aralıkları mevsimlere bölündüğünde referans değer sayılarının dağılımlarında farklıklar gözlemlendi. İlkbahar alt gruplarının n sayılarının çok düşük olması sebebiyle referans aralıkları 1 yaşa kadar 3 aylık aralıklarla, 1 yaş sonrası da 1 yıllık aralıklarla alt yaş gruplarına ayrıldı.(Tablo 4.4)

Tablo 4.4: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre referans limitleri

Yaş (gün)		Kış			İlkbahar			Yaz			Sonbahar		
Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	n	ARL	ÜRL	n	ARL	ÜRL	n	ARL	ÜRL
0	90	253	5.43	48.00	199	5.30	67.20	261	5.30	53.49	254	5.73	71.83
90	180	247	6.82	83.65	174	12.64	82.25	298	10.34	71.46	313	7.47	73.56
180	270	430	7.68	69.06	430	9.77	71.75	592	13.20	72.98	563	12.70	66.59
270	365	461	9.15	61.71	458	11.20	70.06	678	14.10	66.93	614	10.10	64.42
365	730	1514	6.80	52.71	1434	7.89	52.30	1949	12.28	56.53	2073	10.30	59.40
730	1095	1020	6.70	43.84	868	7.67	42.93	1162	10.71	47.59	1276	10.00	45.01
1095	1460	959	6.90	35.10	856	7.44	37.87	1078	10.70	43.00	1224	9.40	42.24
1460	1825	988	6.50	32.98	907	6.87	34.19	1029	11.28	44.95	1178	9.60	41.75
1825	2190	963	6.40	33.36	862	6.36	34.69	1087	10.40	40.46	1121	9.50	40.20
2190	2555	1040	6.80	29.40	891	6.90	32.87	1157	11.20	41.61	1134	9.44	39.91
2555	2920	1113	6.98	31.86	885	7.40	29.54	1165	11.50	43.07	1192	9.18	39.37
2920	3285	1159	6.50	30.50	910	6.96	31.05	1207	11.02	41.40	1250	10.03	39.60
3285	3650	1055	6.24	30.12	877	6.70	29.23	1081	10.90	42.10	1212	9.30	39.74
3650	4015	1032	5.80	29.23	747	6.40	29.73	1078	9.09	44.80	1192	8.28	38.64
4015	4380	958	5.80	27.21	725	5.70	31.27	1136	7.10	39.90	1270	6.60	39.58
4380	4745	969	5.62	30.08	707	5.60	32.10	1149	6.68	39.55	1232	7.10	40.80
4745	5110	1034	5.60	30.22	697	5.40	32.50	1175	6.44	41.94	1087	6.30	35.14
5110	5475	1044	5.40	34.29	773	5.50	30.99	1341	6.00	45.04	1142	6.00	43.44
5475	5840	1196	5.60	34.55	805	5.50	33.22	1502	5.90	40.54	1423	5.70	37.28
5840	6205	1212	5.50	37.33	854	5.40	46.58	1515	6.00	46.34	1524	5.80	39.09
6205	6569	1375	5.40	37.36	833	5.40	36.83	1569	5.80	41.18	1666	5.70	39.33

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit



Şekil 4.3: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere özgü sürekli referans aralıkları

25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere özgü sürekli referans aralıkları şekil 4.3'te gösterilmiştir. Dört mevsimin referans aralıklarının benzerlikleri yine Lahti'nin önerdiği gruplama metoduna göre analiz edildi. Sonuçları tablo 4.5, tablo 4.6, tablo 4.7, tablo 4.8, tablo 4.9 ve tablo 4.10'da gösterilmektedir. Analiz sonrasında kış ile ilkbahar alt grupları birleştirilerek "birleştirilmiş kış referans aralıkları", yaz ile sonbahar alt grupları birleştirilerek "birleştirilmiş yaz referans aralıkları" oluşturuldu.

Tablo 4.5: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde kış ile ilkbahar karşılaştırması

Yaş (gün)	Kış-ilkbahar						İlkbahar persentil değerleri						Gruplama											
	Alt	Üst	n	ARL	ÜRL		0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8		98.2	99.1	99.1	98.2	96.8	5.30	5.42	51.48	55.30	75.06	93.58
0	90	180	452	5.33	51.47		5.23	5.36	5.51	5.70	44.70	46.95	49.13	69.91	69.91	5.20	5.26	5.30	5.42	51.48	55.30	75.06	93.58	A
90	180	360	421	7.88	82.05		6.05	6.64	7.18	8.10	74.48	77.59	93.95	96.14	96.14	7.60	9.75	13.50	14.14	72.40	75.70	87.52	96.87	M
180	270	540	860	8.41	70.10		5.69	7.33	8.28	8.97	61.83	65.47	76.97	83.60	83.60	6.18	8.40	10.95	12.07	66.60	70.10	74.09	87.39	M
270	365	730	919	11.00	66.10		7.08	8.29	11.24	12.08	58.41	59.66	65.20	69.48	69.48	8.34	10.00	11.67	13.36	64.54	67.02	73.44	82.06	M
365	730	1460	2948	7.20	52.33		5.60	6.33	7.30	7.82	49.18	50.80	55.60	67.92	67.92	6.40	7.08	8.78	9.38	49.32	50.73	56.45	63.24	B
730	1095	1815	1888	7.10	42.98		5.80	6.24	7.00	7.40	39.70	41.70	46.22	53.97	53.97	6.36	7.26	7.98	8.40	40.40	41.72	45.57	49.00	M
1095	1460	1815	1815	7.20	36.66		5.80	6.40	7.20	7.44	32.70	34.33	36.42	42.78	42.78	6.59	7.10	7.78	8.10	35.96	36.86	40.04	44.80	M
1460	1825	1895	1895	6.70	33.48		5.69	6.16	6.76	7.10	30.59	31.64	34.54	43.47	43.47	5.92	6.50	7.01	7.30	31.48	32.89	36.13	42.87	B
1825	2190	1825	1825	6.40	34.34		5.67	6.20	6.68	6.80	30.10	31.33	37.26	45.02	45.02	5.60	6.05	6.60	7.00	30.01	31.94	37.74	44.76	B
2190	2555	1931	1931	6.90	31.60		5.77	6.50	7.03	7.40	27.96	28.64	33.46	39.72	39.72	6.40	6.60	7.20	7.40	29.44	31.55	34.56	42.65	B
2555	2920	1998	1998	7.10	30.60		6.50	6.71	7.10	7.47	27.73	30.04	33.65	44.16	44.16	6.50	7.10	7.70	7.90	27.87	28.60	31.41	34.82	M
2920	3285	2069	2069	6.60	30.80		5.80	6.29	6.70	6.90	27.44	29.35	32.52	38.06	38.06	5.76	6.60	7.12	7.40	28.20	29.85	33.40	40.18	M
3285	3650	1932	1932	6.50	29.87		5.80	6.00	6.48	6.80	27.60	28.80	31.70	41.54	41.54	5.76	6.58	6.80	7.10	26.70	28.43	33.66	48.99	M
3650	4015	1779	1779	6.20	29.35		5.23	5.56	6.31	6.60	25.43	27.09	30.94	39.41	39.41	5.90	6.19	6.60	6.70	26.53	28.11	32.34	42.19	B
4015	4380	1683	1683	5.70	29.37		5.30	5.50	5.90	6.13	24.57	25.50	30.70	36.48	36.48	5.40	5.60	5.80	6.00	28.50	29.33	35.96	52.07	B
4380	4745	1676	1676	5.60	30.32		5.30	5.60	5.80	6.00	25.39	27.40	33.30	44.47	44.47	5.24	5.50	5.77	5.80	27.29	29.13	35.84	49.73	M
4745	5110	1731	1731	5.60	30.34		5.30	5.60	5.70	5.80	26.26	27.54	32.79	38.72	38.72	5.23	5.30	5.70	5.90	26.59	27.90	38.50	53.43	B
5110	5475	1817	1817	5.40	33.31		5.14	5.30	5.54	5.68	29.09	31.64	41.19	67.72	67.72	5.20	5.30	5.50	5.67	26.83	29.05	44.65	58.95	B
5475	5840	2001	2001	5.60	34.18		5.20	5.40	5.70	5.80	28.69	32.08	40.60	52.16	52.16	5.23	5.30	5.60	5.80	27.55	30.14	40.88	59.14	M
5840	6205	2066	2066	5.50	40.72		5.20	5.40	5.60	5.70	29.01	34.26	42.42	66.65	66.65	5.20	5.30	5.60	5.70	35.09	41.32	53.87	75.99	M
6205	6569	2208	2208	5.40	36.96		5.20	5.30	5.50	5.60	28.20	32.09	47.36	60.17	60.17	5.10	5.30	5.50	5.60	28.58	31.85	38.40	54.69	B

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştir M: Marjinal grup

Tablo 4.6: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde kış ile yaz karşılaştırması

Yaş (gün)	Kış-Yaz		Kış persentil değerleri										Yaz persentil değerleri										Gruplama
	Alt	Üst	ARL	ÜRL	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1			
90	514	4939	5.40	49.39	5.23	5.36	5.51	5.70	44.70	46.95	49.13	69.91	5.20	5.27	5.44	5.60	49.13	50.43	58.85	63.12	M		
180	545	7635	7.46	76.35	6.05	6.64	7.18	8.10	74.48	77.59	93.95	96.14	5.98	7.31	11.32	14.06	63.17	66.93	76.53	84.74	M		
270	1022	10.06	69.81	5.69	7.33	8.28	8.97	12.08	61.83	65.47	76.97	83.60	9.70	12.08	14.50	15.83	65.01	67.52	78.57	92.62	A		
365	1139	12.20	65.55	7.08	8.29	11.24	12.08	58.41	59.66	65.20	69.48	10.52	12.72	14.57	16.08	60.93	64.50	70.76	83.56	A			
730	3463	8.56	54.90	5.60	6.33	7.30	7.82	49.18	50.80	55.60	67.92	10.11	11.52	13.24	14.30	52.31	54.46	59.60	69.75	A			
1095	2182	7.86	45.50	5.80	6.24	7.00	7.40	39.70	41.70	46.22	53.97	8.90	9.90	11.60	12.24	43.76	45.00	49.51	56.35	A			
1460	2037	7.60	40.21	5.80	6.40	7.20	7.44	32.70	34.33	36.42	42.78	8.24	9.34	11.50	12.42	38.78	40.60	46.46	50.09	A			
1825	2017	7.35	40.83	5.69	6.16	6.76	7.10	30.59	31.64	34.54	43.47	9.00	9.96	12.00	12.50	40.50	43.20	48.89	52.97	A			
2190	2050	7.23	38.67	5.67	6.20	6.68	6.80	30.10	31.33	37.26	45.02	9.10	10.00	10.70	11.20	38.00	39.46	42.21	48.10	A			
2555	2197	7.50	39.01	5.77	6.50	7.03	7.40	27.96	28.64	33.46	39.72	9.34	10.38	11.91	12.55	38.95	40.08	43.20	46.86	A			
2920	2278	7.60	39.50	6.50	6.71	7.10	7.47	27.73	30.04	33.65	44.16	9.55	10.80	11.76	12.20	38.74	40.61	45.41	55.56	A			
3285	2366	7.20	37.97	5.80	6.29	6.70	6.90	27.44	29.35	32.52	38.06	9.36	10.37	11.67	12.00	37.89	39.57	44.08	47.59	A			
3650	2136	6.90	38.36	5.80	6.00	6.48	6.80	27.60	28.80	31.70	41.54	9.00	10.45	11.30	11.84	38.30	40.68	45.00	51.33	A			
4015	2110	6.70	38.66	5.23	5.56	6.31	6.60	25.43	27.09	30.94	39.41	7.20	8.24	9.55	10.12	38.50	41.59	46.85	50.52	A			
4380	2094	6.20	36.70	5.30	5.50	5.90	6.13	24.57	25.50	30.70	36.48	6.02	6.85	7.40	7.80	36.64	37.86	41.35	48.12	A			
4745	2118	5.90	36.90	5.30	5.60	5.80	6.00	25.39	27.40	33.30	44.47	5.60	6.00	6.88	7.33	35.99	37.58	44.21	57.77	M			
5110	2209	5.73	37.38	5.30	5.50	5.70	5.80	26.26	27.54	32.79	38.72	5.40	5.80	6.96	7.30	36.91	38.17	44.55	60.17	M			
5475	2385	5.67	41.64	5.14	5.30	5.54	5.68	29.09	31.64	41.19	67.72	5.51	5.90	6.29	6.50	38.60	40.94	49.37	61.01	M			
5840	2698	5.70	38.70	5.20	5.40	5.70	5.80	28.69	32.08	40.60	52.16	5.40	5.70	6.10	6.30	35.21	37.50	43.46	48.85	M			
6205	2727	5.70	42.18	5.20	5.40	5.60	5.70	29.01	34.26	42.42	66.65	5.50	5.80	6.20	6.40	37.58	41.10	52.98	67.67	A			
6569	2944	5.50	39.64	5.20	5.30	5.50	5.60	28.20	32.09	47.36	60.17	5.31	5.60	6.02	6.24	35.70	38.30	46.45	55.47	M			

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştir M: Marjinal grup

Tablo 4.7: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde kış ile sonbahar karşılaştırması

Yaş (gün)	Kış-Sonbahar						Kış persentil değerleri						Sonbahar persentil değerleri						Gruplama		
	Alt	Üst	n	ARL	ÜRL		0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	99.1	99.1	95.9	96.8		98.2	99.1
0	90	507	5.60	58.22	5.23	5.36	5.51	5.70	44.70	46.95	49.13	69.91	5.13	5.60	5.83	6.10	55.52	65.81	80.82	87.77	M
90	180	560	7.20	75.88	6.05	6.64	7.18	8.10	74.48	77.59	93.95	96.14	6.28	7.20	9.48	12.07	65.74	71.35	76.28	87.22	M
180	270	993	9.09	67.06	5.69	7.33	8.28	8.97	61.83	65.47	76.97	83.60	7.48	11.30	13.00	13.84	61.98	64.63	69.98	85.42	A
270	365	1075	10.09	62.14	7.08	8.29	11.24	12.08	58.41	59.66	65.20	69.48	6.91	9.61	12.08	13.72	57.56	59.06	67.65	75.61	B
365	730	3587	8.20	56.19	5.60	6.33	7.30	7.82	49.18	50.80	55.60	67.92	8.10	9.63	11.20	12.10	52.30	55.83	64.57	80.87	A
730	1095	2296	7.60	44.56	5.80	6.24	7.00	7.40	39.70	41.70	46.22	53.97	7.45	9.10	10.30	10.90	41.73	43.61	47.40	54.50	A
1095	1460	2183	7.50	40.00	5.80	6.40	7.20	7.44	32.70	34.33	36.42	42.78	7.41	8.91	9.82	10.40	39.08	40.34	43.39	47.67	A
1460	1825	2166	7.40	38.68	5.69	6.16	6.76	7.10	30.59	31.64	34.54	43.47	8.40	9.00	10.07	10.60	38.37	39.63	43.43	49.08	A
1825	2190	2084	7.10	38.39	5.67	6.20	6.68	6.80	30.10	31.33	37.26	45.02	7.60	8.82	10.10	10.50	37.50	38.50	42.56	47.06	A
2190	2555	2174	7.40	36.96	5.77	6.50	7.03	7.40	27.96	28.64	33.46	39.72	7.50	8.70	10.00	11.05	36.50	37.84	41.56	44.26	A
2555	2920	2305	7.50	36.97	6.50	6.71	7.10	7.47	27.73	30.04	33.65	44.16	7.52	8.60	9.60	10.00	36.40	38.06	43.05	48.60	A
2920	3285	2409	7.10	36.50	5.80	6.29	6.70	6.90	27.44	29.35	32.52	38.06	7.95	9.50	10.40	10.86	36.30	37.99	44.15	47.72	A
3285	3650	2267	6.90	36.76	5.80	6.00	6.48	6.80	27.60	28.80	31.70	41.54	7.40	8.50	9.70	10.60	36.43	37.80	42.10	44.22	A
3650	4015	2224	6.80	36.50	5.23	5.56	6.31	6.60	25.43	27.09	30.94	39.41	7.00	8.00	8.62	9.29	36.11	37.05	40.76	44.77	A
4015	4380	2228	6.10	36.98	5.30	5.50	5.90	6.13	24.57	25.50	30.70	36.48	5.70	6.20	7.07	7.51	36.39	38.23	43.86	49.84	A
4380	4745	2201	6.10	37.00	5.30	5.60	5.80	6.00	25.39	27.40	33.30	44.47	6.30	6.80	7.35	7.90	36.49	38.55	44.18	55.85	A
4745	5110	2121	5.70	34.10	5.30	5.50	5.70	5.80	26.26	27.54	32.79	38.72	5.50	5.86	6.40	6.66	33.24	34.20	36.97	50.91	M
5110	5475	2186	5.60	40.20	5.14	5.30	5.54	5.68	29.09	31.64	41.19	67.72	5.30	5.66	6.36	6.80	35.65	39.85	47.83	61.57	M
5475	5840	2619	5.60	36.60	5.20	5.40	5.70	5.80	28.69	32.08	40.60	52.16	5.38	5.60	5.96	6.20	34.36	35.70	41.40	48.51	M
5840	6205	2736	5.60	38.30	5.20	5.40	5.60	5.70	29.01	34.26	42.42	66.65	5.40	5.60	6.10	6.30	34.50	36.64	42.70	47.44	M
6205	6569	3041	5.50	38.70	5.20	5.30	5.50	5.60	28.20	32.09	47.36	60.17	5.20	5.60	5.83	6.00	35.06	37.50	42.60	56.90	M

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştir M: Marjinal grup

Tablo 4.8: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde ilkbahar ile yaz karşılaştırması

Yaş (gün)	Alt	Üst	İlkbahar-Yaz		İlkbahar persentil değerleri										Yaz persentil değerleri										Gruplama	
			n	ARL	ÜRL	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1					
0	90	180	460	5.30	55.24	5.20	5.26	5.30	5.42	5.48	5.42	5.42	5.42	5.48	55.30	75.06	93.58	5.20	5.27	5.44	5.60	49.13	50.43	58.85	63.12	M
90	180	360	472	10.68	73.96	7.60	9.75	13.50	14.14	72.40	14.14	14.14	14.14	72.40	75.70	87.52	96.87	5.98	7.31	11.32	14.06	63.17	66.93	76.53	84.74	M
180	270	540	1022	11.37	72.02	6.18	8.40	10.95	12.07	66.60	12.07	12.07	12.07	66.60	70.10	74.09	87.39	9.70	12.08	14.50	15.83	65.01	67.52	78.57	92.62	M
270	365	730	1136	12.74	67.82	8.34	10.00	11.67	13.36	64.54	13.36	13.36	13.36	64.54	67.02	73.44	82.06	10.52	12.72	14.57	16.08	60.93	64.50	70.76	83.56	M
365	730	1460	3383	9.96	55.08	6.40	7.08	8.78	9.38	49.32	9.38	9.38	9.38	49.32	50.73	56.45	63.24	10.11	11.52	13.24	14.30	52.31	54.46	59.60	69.75	A
730	1095	2190	2030	8.88	45.50	6.36	7.26	7.98	8.40	40.40	8.40	8.40	8.40	40.40	41.72	45.57	49.00	8.90	9.90	11.60	12.24	43.76	45.00	49.51	56.35	A
1095	1460	2920	1934	8.24	40.50	6.59	7.10	7.78	8.10	35.96	8.10	8.10	8.10	35.96	36.86	40.04	44.80	8.24	9.34	11.50	12.42	38.78	40.60	46.46	50.09	A
1460	1825	3650	1936	7.50	41.36	5.92	6.50	7.01	7.30	31.48	7.30	7.30	7.30	31.48	32.89	36.13	42.87	9.00	9.96	12.00	12.50	40.50	43.20	48.89	52.97	A
1825	2190	4380	1949	7.28	39.48	5.60	6.05	6.60	7.00	30.01	7.00	7.00	7.00	30.01	31.94	37.74	44.76	9.10	10.00	10.70	11.20	38.00	39.46	42.21	48.10	A
2190	2555	5110	2048	7.90	39.30	6.40	6.60	7.20	7.40	29.44	7.40	7.40	7.40	29.44	31.55	34.56	42.65	9.34	10.38	11.91	12.55	38.95	40.08	43.20	46.86	A
2555	2920	5840	2050	8.20	38.85	6.50	7.10	7.70	7.90	27.87	7.90	7.90	7.90	27.87	28.60	31.41	34.82	9.55	10.80	11.76	12.20	38.74	40.61	45.41	55.56	A
2920	3285	6570	2117	7.80	38.41	5.76	6.60	7.12	7.40	28.20	7.40	7.40	7.40	28.20	29.85	33.40	40.18	9.36	10.37	11.67	12.00	37.89	39.57	44.08	47.59	A
3285	3650	7300	1958	7.40	39.41	5.76	6.58	6.80	7.10	26.70	7.10	7.10	7.10	26.70	28.43	33.66	48.99	9.00	10.45	11.30	11.84	38.30	40.68	45.00	51.33	A
3650	4015	8030	1825	7.00	40.18	5.90	6.19	6.60	6.70	26.53	6.70	6.70	6.70	26.53	28.11	32.34	42.19	7.20	8.24	9.55	10.12	38.50	41.59	46.85	50.52	A
4015	4380	8760	1861	6.10	37.80	5.40	5.60	5.80	6.00	28.50	6.00	6.00	6.00	28.50	29.33	35.96	52.07	6.02	6.85	7.40	7.80	36.64	37.86	41.35	48.12	A
4380	4745	9490	1856	5.90	38.13	5.24	5.50	5.77	5.80	27.29	5.80	5.80	5.80	27.29	29.13	35.84	49.73	5.60	6.00	6.88	7.33	35.99	37.58	44.21	57.77	A
4745	5110	10220	1872	5.80	39.34	5.23	5.30	5.70	5.90	26.59	5.90	5.90	5.90	26.59	27.90	38.50	53.43	5.40	5.80	6.96	7.30	36.91	38.17	44.55	60.17	A
5110	5475	10950	2114	5.80	42.74	5.20	5.30	5.50	5.67	26.83	5.67	5.67	5.67	26.83	29.05	44.65	58.95	5.51	5.90	6.29	6.50	38.60	40.94	49.37	61.01	M
5475	5840	11680	2307	5.70	38.49	5.23	5.30	5.60	5.80	27.55	5.80	5.80	5.80	27.55	30.14	40.88	59.14	5.40	5.70	6.10	6.30	35.21	37.50	43.46	48.85	M
5840	6205	12410	2369	5.70	46.15	5.20	5.30	5.60	5.70	35.09	5.70	5.70	5.70	35.09	41.32	53.87	75.99	5.50	5.80	6.20	6.40	37.58	41.10	52.98	67.67	A
6205	6569	13138	2402	5.60	38.78	5.10	5.30	5.50	5.60	28.58	5.60	5.60	5.60	28.58	31.85	38.40	54.69	5.31	5.60	6.02	6.24	35.70	38.30	46.45	55.47	M

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştir M: Marjinal grup

Tablo 4.9: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde ilkbahar ile sonbahar karşılaştırması

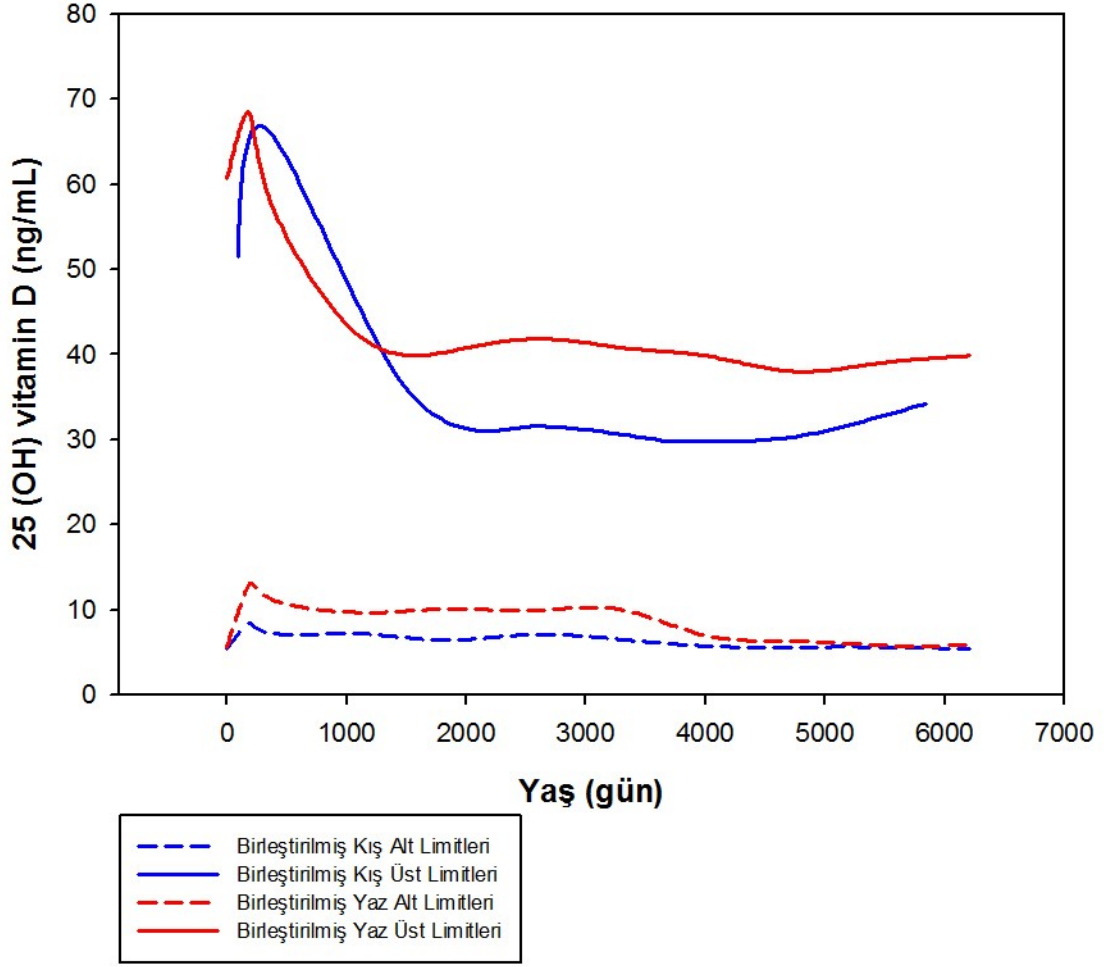
Yaş (gün)	İlkbahar-Sonbahar										Sonbahar persentil değerleri										Gruplama				
	Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	0.9	1.8	3.2	4.1	4.1	5.9	96.8	98.2	99.1	0.9	1.8	3.2	4.1	4.1	5.9		96.8	98.2	99.1	
0	90	453	5.44	67.10	5.20	5.26	5.30	5.42	5.48	51.48	55.30	75.06	93.58	93.58	5.13	5.60	5.83	6.10	6.10	55.52	65.81	80.82	87.77	87.77	A
90	180	487	9.32	74.70	7.60	9.75	13.50	14.14	72.40	75.70	87.52	96.87	96.87	6.28	7.20	9.48	12.07	12.07	65.74	71.35	76.28	87.22	87.22	M	
180	270	993	11.27	69.92	6.18	8.40	10.95	12.07	66.60	70.10	74.09	87.39	87.39	7.48	11.30	13.00	13.84	13.84	61.98	64.63	69.98	85.42	85.42	M	
270	365	1072	10.47	66.92	8.34	10.00	11.67	13.36	64.54	67.02	73.44	82.06	82.06	6.91	9.61	12.08	13.72	13.72	57.56	59.06	67.65	75.61	75.61	M	
365	730	3507	9.30	56.43	6.40	7.08	8.78	9.38	49.32	50.73	56.45	63.24	63.24	8.10	9.63	11.20	12.10	12.10	52.30	55.83	64.57	80.87	80.87	M	
730	1095	2144	8.40	44.74	6.36	7.26	7.98	8.40	40.40	41.72	45.57	49.00	49.00	7.45	9.10	10.30	10.90	10.90	41.73	43.61	47.40	54.50	54.50	M	
1095	1460	2080	8.10	40.40	6.59	7.10	7.78	8.10	35.96	36.86	40.04	44.80	44.80	7.41	8.91	9.82	10.40	10.40	39.08	40.34	43.39	47.67	47.67	M	
1460	1825	2085	7.62	39.09	5.92	6.50	7.01	7.30	31.48	32.89	36.13	42.87	42.87	8.40	9.00	10.07	10.60	10.60	38.37	39.63	43.43	49.08	49.08	A	
1825	2190	1983	7.10	38.50	5.60	6.05	6.60	7.00	30.01	31.94	37.74	44.76	44.76	7.60	8.82	10.10	10.50	10.50	37.50	38.50	42.56	47.06	47.06	A	
2190	2555	2025	7.50	37.10	6.40	6.60	7.20	7.40	29.44	31.55	34.56	42.65	42.65	7.50	8.70	10.00	11.05	11.05	36.50	37.84	41.56	44.26	44.26	A	
2555	2920	2077	8.00	36.42	6.50	7.10	7.70	7.90	27.87	28.60	31.41	34.82	34.82	7.52	8.60	9.60	10.00	10.00	36.40	38.06	43.05	48.60	48.60	A	
2920	3285	2160	7.60	37.60	5.76	6.60	7.12	7.40	28.20	29.85	33.40	40.18	40.18	7.95	9.50	10.40	10.86	10.86	36.30	37.99	44.15	47.72	47.72	A	
3285	3650	2089	7.33	37.20	5.76	6.58	6.80	7.10	26.70	28.43	33.66	48.99	48.99	7.40	8.50	9.70	10.60	10.60	36.43	37.80	42.10	44.22	44.22	A	
3650	4015	1939	7.00	36.75	5.90	6.19	6.60	6.70	26.53	28.11	32.34	42.19	42.19	7.00	8.00	8.62	9.29	9.29	36.11	37.05	40.76	44.77	44.77	A	
4015	4380	1995	6.00	38.21	5.40	5.60	5.80	6.00	28.50	29.33	35.96	52.07	52.07	5.70	6.20	7.07	7.51	7.51	36.39	38.23	43.86	49.84	49.84	A	
4380	4745	1939	6.10	38.75	5.24	5.50	5.77	5.80	27.29	29.13	35.84	49.73	49.73	6.30	6.80	7.35	7.90	7.90	36.49	38.55	44.18	55.85	55.85	A	
4745	5110	1784	5.80	34.54	5.23	5.30	5.70	5.90	26.59	27.90	38.50	53.43	53.43	5.50	5.86	6.40	6.66	6.66	33.24	34.20	36.97	50.91	50.91	M	
5110	5475	1915	5.60	41.22	5.20	5.30	5.50	5.67	26.83	29.05	44.65	58.95	58.95	5.30	5.66	6.36	6.80	6.80	35.65	39.85	47.83	61.57	61.57	M	
5475	5840	2228	5.60	36.36	5.23	5.30	5.60	5.80	27.55	30.14	40.88	59.14	59.14	5.38	5.60	5.96	6.20	6.20	34.36	35.70	41.40	48.51	48.51	M	
5840	6205	2378	5.60	40.75	5.20	5.30	5.60	5.70	35.09	41.32	53.87	75.99	75.99	5.40	5.60	6.10	6.30	6.30	34.50	36.64	42.70	47.44	47.44	A	
6205	6569	2499	5.60	38.20	5.10	5.30	5.50	5.60	28.58	31.85	38.40	54.69	54.69	5.20	5.60	5.83	6.00	6.00	35.06	37.50	42.60	56.90	56.90	M	

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştir M: Marjinal grup

Tablo 4.10: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin mevsimlere göre alt gruplara ayırma analizinde yaz ile sonbahar karşılaştırması

Yaş (gün)	Yaz-Sonbahar										Sonbahar persentil değerleri										Gruplama	
	Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2		99.1
0	90	90	515	5.59	60.69	5.20	5.27	5.44	5.60	49.13	50.43	58.85	63.12	5.13	5.60	5.83	6.10	55.52	65.81	80.82	87.77	M
90	180	180	611	8.77	72.54	5.98	7.31	11.32	14.06	63.17	66.93	76.53	84.74	6.28	7.20	9.48	12.07	65.74	71.35	76.28	87.22	B
180	270	270	1155	12.89	68.54	9.70	12.08	14.50	15.83	65.01	67.52	78.57	92.62	7.48	11.30	13.00	13.84	61.98	64.63	69.98	85.42	B
270	365	365	1292	12.57	66.00	10.52	12.72	14.57	16.08	60.93	64.50	70.76	83.56	6.91	9.61	12.08	13.72	57.56	59.06	67.65	75.61	M
365	730	730	4022	11.26	57.85	10.11	11.52	13.24	14.30	52.31	54.46	59.60	69.75	8.10	9.63	11.20	12.10	52.30	55.83	64.57	80.87	M
730	1095	1095	2438	10.20	45.91	8.90	9.90	11.60	12.24	43.76	45.00	49.51	56.35	7.45	9.10	10.30	10.90	41.73	43.61	47.40	54.50	B
1095	1460	1460	2302	9.70	42.38	8.24	9.34	11.50	12.42	38.78	40.60	46.46	50.09	7.41	8.91	9.82	10.40	39.08	40.34	43.39	47.67	B
1460	1825	1825	2207	10.02	43.18	9.00	9.96	12.00	12.50	40.50	43.20	48.89	52.97	8.40	9.00	10.07	10.60	38.37	39.63	43.43	49.08	M
1825	2190	2190	2208	10.10	40.28	9.10	10.00	10.70	11.20	38.00	39.46	42.21	48.10	7.60	8.82	10.10	10.50	37.50	38.50	42.56	47.06	M
2190	2555	2555	2291	10.30	40.68	9.34	10.38	11.91	12.55	38.95	40.08	43.20	46.86	7.50	8.70	10.00	11.05	36.50	37.84	41.56	44.26	M
2555	2920	2920	2357	9.90	41.81	9.55	10.80	11.76	12.20	38.74	40.61	45.41	55.56	7.52	8.60	9.60	10.00	36.40	38.06	43.05	48.60	M
2920	3285	3285	2457	10.40	41.00	9.36	10.37	11.67	12.00	37.89	39.57	44.08	47.59	7.95	9.50	10.40	10.86	36.30	37.99	44.15	47.72	B
3285	3650	3650	2293	10.04	40.80	9.00	10.45	11.30	11.84	38.30	40.68	45.00	51.33	7.40	8.50	9.70	10.60	36.43	37.80	42.10	44.22	M
3650	4015	4015	2270	8.50	40.67	7.20	8.24	9.55	10.12	38.50	41.59	46.85	50.52	7.00	8.00	8.62	9.29	36.11	37.05	40.76	44.77	M
4015	4380	4380	2406	6.90	39.85	6.02	6.85	7.40	7.80	36.64	37.86	41.35	48.12	5.70	6.20	7.07	7.51	36.39	38.23	43.86	49.84	B
4380	4745	4745	2381	6.80	40.43	5.60	6.00	6.88	7.33	35.99	37.58	44.21	57.77	6.30	6.80	7.35	7.90	36.49	38.55	44.18	55.85	M
4745	5110	5110	2262	6.30	38.00	5.40	5.80	6.96	7.30	36.91	38.17	44.55	60.17	5.50	5.86	6.40	6.66	33.24	34.20	36.97	50.91	M
5110	5475	5475	2483	6.00	43.77	5.51	5.90	6.29	6.50	38.60	40.94	49.37	61.01	5.30	5.66	6.36	6.80	35.65	39.85	47.83	61.57	B
5475	5840	5840	2925	5.80	39.00	5.40	5.70	6.10	6.30	35.21	37.50	43.46	48.85	5.38	5.60	5.96	6.20	34.36	35.70	41.40	48.51	B
5840	6205	6205	3039	5.90	41.40	5.50	5.80	6.20	6.40	37.58	41.10	52.98	67.67	5.40	5.60	6.10	6.30	34.50	36.64	42.70	47.44	B
6205	6569	6569	3235	5.80	39.85	5.31	5.60	6.02	6.24	35.70	38.30	46.45	55.47	5.20	5.60	5.83	6.00	35.06	37.50	42.60	56.90	B

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştir M: Marjinal grup



Şekil 4.4: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış ve birleştirilmiş yaz sürekli referans aralıkları

Birleştirilmiş kış ve birleştirilmiş yaz sürekli referans aralıkları şekil 4.4'te gösterilmiştir. Bu aralıkların cinsiyet alt grup analiz sonuçları da tablo 4.11 ve tablo 4.12'de gösterilmiştir. Birleştirilmiş kış referans aralıklarının 3285. günden sonraki aralıklarında, birleştirilmiş yaz referans aralıklarının ise 3650. günden sonraki aralıklarında cinsiyet alt gruplarına ayırma tablo 4.13 ve tablo 4.14'de yapıldı . 25 (OH) vitamin D'nin yaşa, cinsiyet ve mevsimlere özgü sürekli referans aralıkları şekil 4.5 ve şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış referans aralıklarının cinsiyete göre gruplama analizi

Yaş (gün)	Birleştirilmiş Kış										Erkek persentil değerleri										Gruplama	
	Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2		99.1
0	90	180	452	5.33	51.47	5.27	5.30	5.70	5.70	47.05	48.99	51.46	66.54	5.20	5.27	5.40	5.48	47.15	52.50	73.00	86.88	M
90	180	270	421	7.88	82.05	6.06	6.85	7.87	9.57	74.59	79.60	95.45	96.88	6.05	6.85	9.00	9.63	72.08	75.20	88.85	95.13	M
180	270	365	860	8.41	70.10	7.50	8.63	10.00	11.22	64.65	65.49	72.09	84.60	5.69	6.55	7.81	10.14	66.63	70.06	80.12	91.72	M
270	365	730	919	11.00	66.10	8.35	10.76	12.73	13.33	61.97	62.95	69.22	75.12	7.54	8.28	10.98	11.61	60.89	64.23	70.08	81.98	M
365	730	1095	2948	7.20	52.33	6.28	6.80	7.80	8.70	49.22	50.21	56.04	62.93	5.70	6.53	7.60	8.40	49.44	51.00	56.61	64.94	B
730	1095	1460	1888	7.10	42.98	5.80	6.17	7.30	7.78	37.60	40.82	45.50	49.50	6.22	6.80	7.60	7.90	40.63	42.25	46.00	54.32	B
1095	1460	1825	1815	7.20	36.66	6.40	7.10	7.50	7.70	33.78	34.64	36.91	40.81	5.69	6.45	7.30	7.70	34.46	36.60	40.43	44.75	B
1460	1825	2190	1895	6.70	33.48	5.79	6.40	6.90	7.20	30.50	32.17	34.19	42.71	5.70	6.23	7.05	7.20	30.80	32.71	36.50	43.37	B
1825	2190	2555	1825	6.40	34.34	5.60	6.00	6.56	6.70	30.34	33.84	40.65	51.67	5.62	6.30	6.80	7.11	29.79	30.95	34.75	41.79	B
2190	2555	2920	1931	6.90	31.60	5.70	6.26	6.97	7.24	28.06	28.80	32.87	36.24	6.50	6.75	7.30	7.50	29.01	30.70	35.04	43.19	B
2555	2920	3285	1998	7.10	30.60	6.50	6.76	7.20	7.60	26.31	27.40	32.44	39.15	6.52	6.95	7.40	7.70	28.90	30.02	32.67	36.33	B
3285	3650	4015	2069	6.60	30.80	5.66	6.13	6.60	6.80	26.04	27.40	30.99	35.96	6.10	6.50	7.30	7.60	30.00	30.80	33.90	49.37	M
4015	4380	4745	1779	6.50	29.87	5.50	5.90	6.30	6.50	24.70	25.60	27.70	48.55	6.40	7.08	7.59	7.90	29.80	30.52	33.82	40.72	A
4380	4745	5110	1932	6.20	29.35	5.20	5.43	5.91	6.15	24.35	26.50	31.40	37.97	6.27	6.90	7.50	7.80	27.02	28.21	31.69	41.64	A
5110	5475	5840	1683	5.70	29.37	5.30	5.41	5.60	5.70	24.38	25.93	32.02	45.04	5.50	6.30	7.00	7.27	28.23	28.79	32.35	39.69	A
5475	5840	6205	1676	5.60	30.32	5.20	5.31	5.59	5.60	22.80	25.24	33.65	46.50	5.70	6.11	6.80	7.03	27.54	29.61	35.77	48.43	A
6205	6569	6934	1731	5.60	30.34	5.20	5.30	5.47	5.60	25.30	27.16	35.16	49.82	5.60	5.99	6.48	6.80	26.83	27.90	34.51	46.86	A
6569	6934	7300	1817	5.40	33.31	5.10	5.20	5.40	5.50	27.24	29.04	46.04	69.12	5.40	5.72	6.50	6.80	30.50	32.92	40.81	55.94	A
7300	7665	8030	2001	5.60	34.18	5.20	5.30	5.50	5.60	26.99	29.53	40.09	55.99	5.50	5.80	6.35	6.64	30.12	33.30	41.35	51.73	A
8030	8400	8770	2066	5.50	40.72	5.10	5.30	5.50	5.60	30.66	35.26	47.86	66.92	5.68	6.30	6.70	6.94	32.96	37.41	45.24	77.20	A
8770	9140	9510	2208	5.40	36.96	5.10	5.24	5.40	5.50	29.99	35.18	48.33	60.73	5.41	5.70	6.10	6.30	26.20	28.10	33.06	41.46	A

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştirir M: Marjinal grup

Tablo 4.12: Birleştirilmiş yaz referans aralıklarının cinsiyete göre gruplama analizi

Yaş (gün)	Birleştirilmiş Yaz										Erkek persentil değerleri										Gruplama	
	Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2	99.1	0.9	1.8	3.2	4.1	95.9	96.8	98.2		99.1
0	90	180	515	5.59	60.69	5.10	5.21	5.53	5.63	55.39	61.26	74.30	83.38	5.20	5.44	5.70	5.98	47.51	52.26	62.09	82.61	M
90	180	611	8.77	72.54	5.94	10.02	12.30	13.16	64.98	66.64	73.35	87.25	87.25	6.40	7.01	8.35	10.68	64.96	71.24	76.99	85.55	M
180	270	1155	12.89	68.54	10.90	12.74	14.44	16.29	64.87	68.04	76.91	89.28	89.28	7.32	9.59	13.16	14.03	61.09	65.13	69.46	83.26	B
270	365	1292	12.57	66.00	6.67	8.29	12.50	13.57	59.34	64.26	74.54	81.66	81.66	9.71	10.83	14.05	14.90	60.10	64.01	68.64	76.16	M
365	730	4022	11.26	57.85	7.78	9.91	11.60	12.97	55.30	58.88	70.99	83.72	83.72	8.50	10.10	11.95	12.80	52.00	54.50	60.82	72.01	M
730	1095	2438	10.20	45.91	8.62	10.50	12.01	12.69	49.01	51.29	56.54	63.72	63.72	8.40	9.78	10.46	11.50	43.20	44.94	48.87	54.15	A
1095	1460	2302	9.70	42.38	7.32	8.60	10.20	11.00	37.70	39.85	43.74	48.45	48.45	8.16	9.30	10.42	11.55	39.22	41.70	44.53	47.88	B
1460	1825	2207	10.02	43.18	8.37	9.38	10.53	11.15	37.98	40.00	43.80	50.00	50.00	8.50	9.50	10.70	11.50	40.20	42.09	47.12	53.02	B
1825	2190	2208	10.10	40.28	8.13	9.25	10.40	10.90	37.68	38.71	42.05	47.79	47.79	8.20	9.40	10.40	10.78	37.80	38.76	43.05	47.91	B
2190	2555	2291	10.30	40.68	8.30	9.19	10.80	11.50	36.50	38.50	41.31	44.37	44.37	8.33	9.83	11.19	11.70	38.72	40.11	43.64	45.87	B
2555	2920	2357	9.90	41.81	8.03	9.30	10.40	11.20	36.25	37.52	42.01	49.31	49.31	8.56	9.60	10.77	11.50	39.27	41.83	44.56	53.35	M
2920	3285	2457	10.40	41.00	8.42	9.40	10.20	10.62	36.40	38.10	43.07	47.80	47.80	9.80	10.78	11.97	12.56	37.74	39.76	44.40	47.53	M
3285	3650	2293	10.04	40.80	7.50	8.96	10.37	10.60	37.80	38.93	42.51	55.49	55.49	7.93	9.67	11.48	11.90	37.78	39.25	42.29	46.19	B
3650	4015	2270	8.50	40.67	6.78	7.48	8.30	8.60	35.00	37.90	41.83	48.08	48.08	8.10	9.40	10.60	11.07	37.73	40.06	45.37	52.25	M
4015	4380	2406	6.90	39.85	5.60	5.90	6.40	6.70	33.05	34.90	38.70	45.58	45.58	8.31	9.40	10.82	11.32	38.46	40.28	44.50	50.08	A
4380	4745	2381	6.80	40.43	5.63	5.90	6.61	6.80	32.47	35.06	41.64	60.19	60.19	8.04	8.70	9.92	10.50	38.26	39.78	45.57	56.33	A
4745	5110	2262	6.30	38.00	5.34	5.50	6.00	6.30	32.57	33.96	36.84	49.82	49.82	7.10	7.89	8.87	10.07	37.47	39.13	46.53	56.78	A
5110	5475	2483	6.00	43.77	5.20	5.50	5.90	6.00	34.70	37.36	45.09	60.05	60.05	7.25	7.90	9.00	9.38	40.70	44.75	53.81	64.24	A
5475	5840	2925	5.80	39.00	5.37	5.50	5.70	5.90	33.50	35.41	41.94	49.51	49.51	7.63	8.80	9.80	10.20	36.09	38.48	44.22	48.32	A
5840	6205	3039	5.90	41.40	5.30	5.50	5.90	6.10	32.97	34.71	43.70	56.52	56.52	6.90	8.00	9.20	9.80	41.13	44.80	53.52	66.52	A
6205	6569	3235	5.80	39.85	5.20	5.40	5.80	5.90	33.03	36.37	42.48	57.77	57.77	6.67	7.71	9.33	10.10	38.70	41.04	47.66	54.78	A

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit A: Alt gruplara ayır B: Alt grupları birleştir M: Marjinal grup

Tablo 4.13: 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış referans limitleri

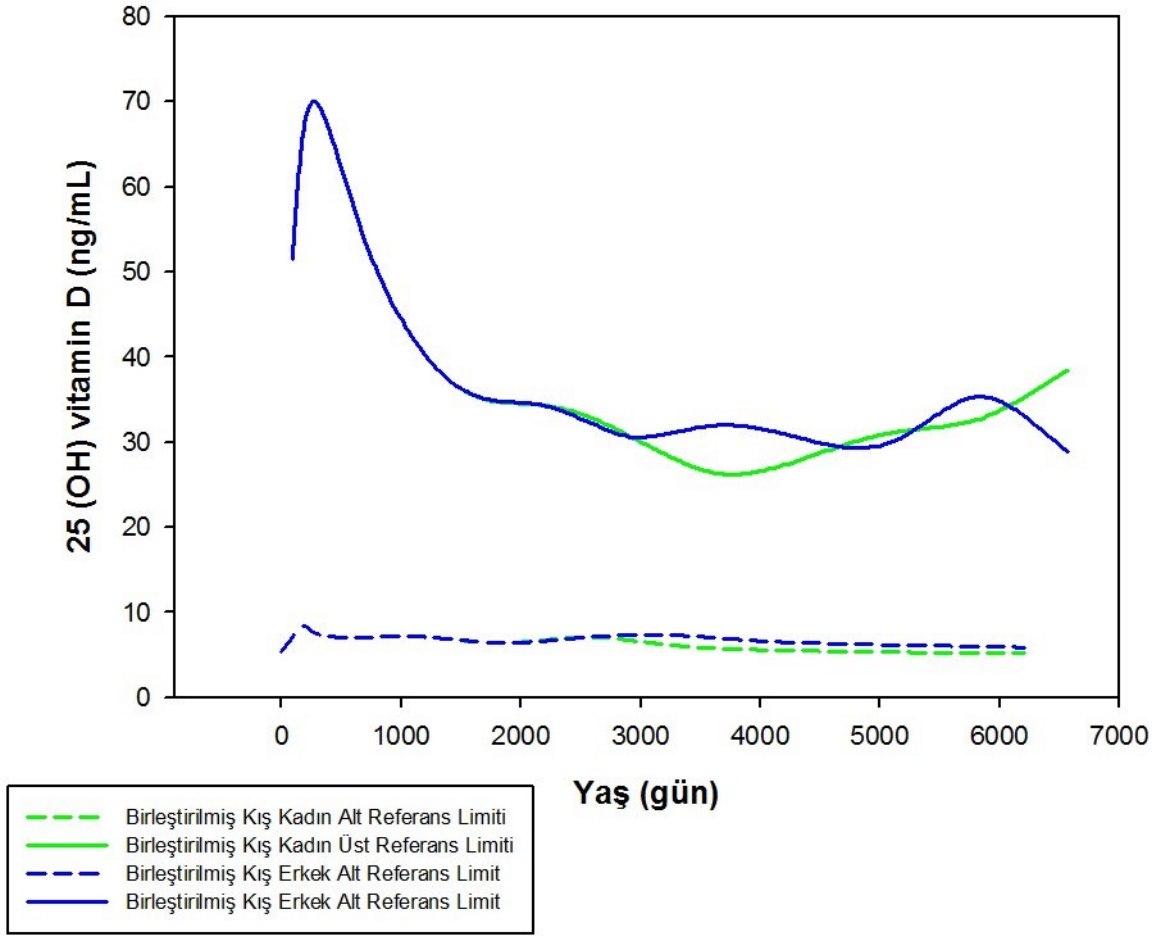
Yaş (gün)		Birleştirilmiş Kış			Kadın		Erkek	
Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL
0	90	452	5.33	51.47	5.33	51.47	5.33	51.47
90	180	421	7.88	82.05	7.88	82.05	7.88	82.05
180	270	860	8.41	70.10	8.41	70.10	8.41	70.10
270	365	919	11.00	66.10	11.00	66.10	11.00	66.10
365	730	2948	7.20	52.33	7.20	52.33	7.20	52.33
730	1095	1888	7.10	42.98	7.10	42.98	7.10	42.98
1095	1460	1815	7.20	36.66	7.20	36.66	7.20	36.66
1460	1825	1895	6.70	33.48	6.70	33.48	6.70	33.48
1825	2190	1825	6.40	34.34	6.40	34.34	6.40	34.34
2190	2555	1931	6.90	31.60	6.90	31.60	6.90	31.60
2555	2920	1998	7.10	30.60	7.10	30.60	7.10	30.60
2920	3285	2069	6.60	30.80	6.60	30.80	6.60	30.80
3285	3650	1932	6.50	29.87	6.10	26.31	7.30	32.01
3650	4015	1779	6.20	29.35	5.70	28.78	7.20	29.54
4015	4380	1683	5.70	29.37	5.60	28.11	6.63	30.34
4380	4745	1676	5.60	30.32	5.50	29.10	6.60	32.10
4745	5110	1731	5.60	30.34	5.40	31.11	6.30	30.06
5110	5475	1817	5.40	33.31	5.30	31.27	6.20	35.17
5475	5840	2001	5.60	34.18	5.30	32.73	6.10	35.40
5840	6205	2066	5.50	40.72	5.40	40.24	6.51	42.26
6205	6569	2208	5.40	36.96	5.30	38.46	5.89	28.88

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit

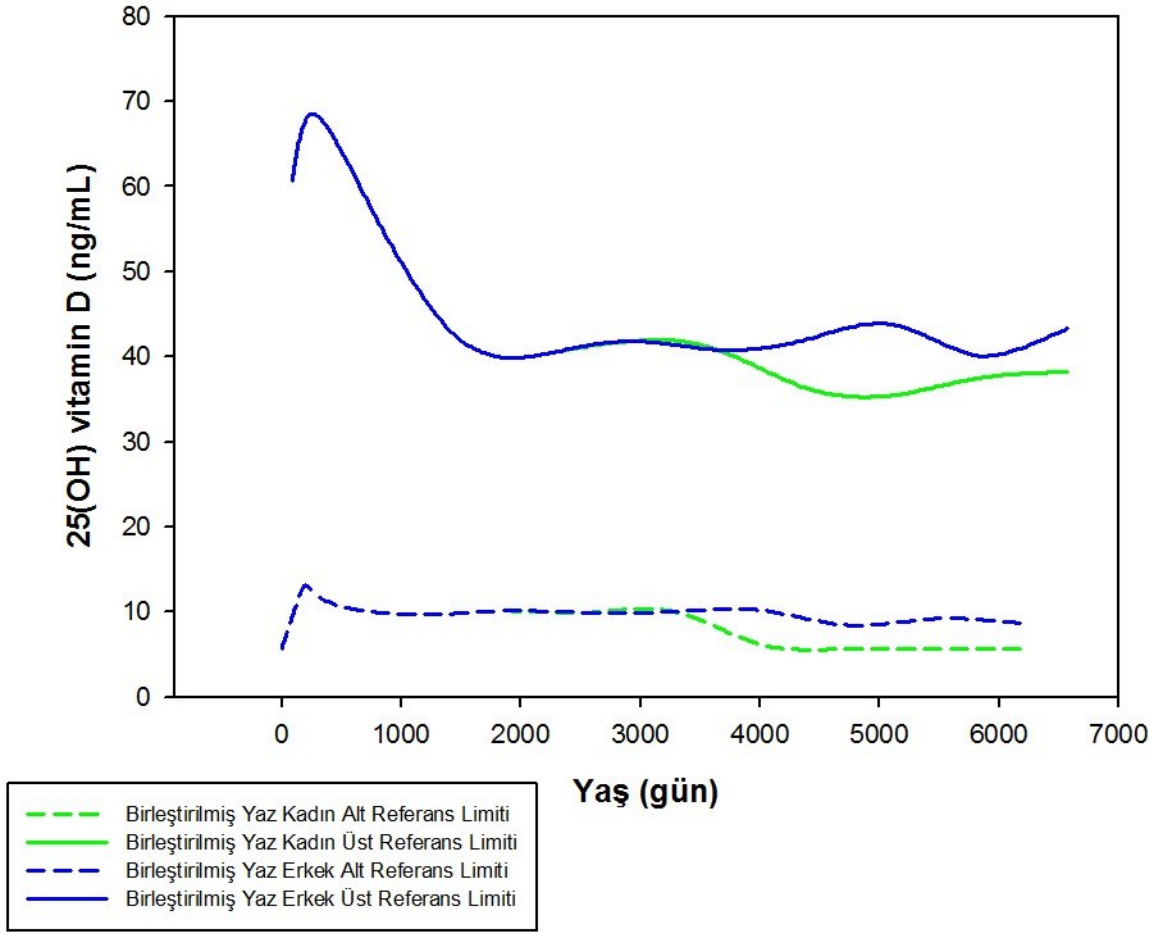
Tablo 4.14: 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş yaz referans limitleri

Yaş (gün)		Birleştirilmiş Yaz			Kadın		Erkek	
Alt	Üst	n	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL
0	90	515	5.59	60.69	5.59	60.69	5.59	60.69
90	180	611	8.77	72.54	8.77	72.54	8.77	72.54
180	270	1155	12.89	68.54	12.89	68.54	12.89	68.54
270	365	1292	12.57	66.00	12.57	66.00	12.57	66.00
365	730	4022	11.26	57.85	11.26	57.85	11.26	57.85
730	1095	2438	10.20	45.91	10.20	45.91	10.20	45.91
1095	1460	2302	9.70	42.38	9.70	42.38	9.70	42.38
1460	1825	2207	10.02	43.18	10.02	43.18	10.02	43.18
1825	2190	2208	10.10	40.28	10.10	40.28	10.10	40.28
2190	2555	2291	10.30	40.68	10.30	40.68	10.30	40.68
2555	2920	2357	9.90	41.81	9.90	41.81	9.90	41.81
2920	3285	2457	10.40	41.00	10.40	41.00	10.40	41.00
3285	3650	2293	10.04	40.80	10.04	40.80	10.04	40.80
3650	4015	2270	8.50	40.67	7.99	39.61	10.29	41.94
4015	4380	2406	6.90	39.85	6.10	36.34	10.16	41.98
4380	4745	2381	6.80	40.43	6.23	36.77	9.26	43.08
4745	5110	2262	6.30	38.00	5.70	35.46	8.40	43.80
5110	5475	2483	6.00	43.77	5.70	41.01	8.60	46.55
5475	5840	2925	5.80	39.00	5.60	37.50	9.20	40.10
5840	6205	3039	5.90	41.40	5.70	37.38	8.62	47.27
6205	6569	3235	5.80	39.85	5.60	38.22	8.63	43.28

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit



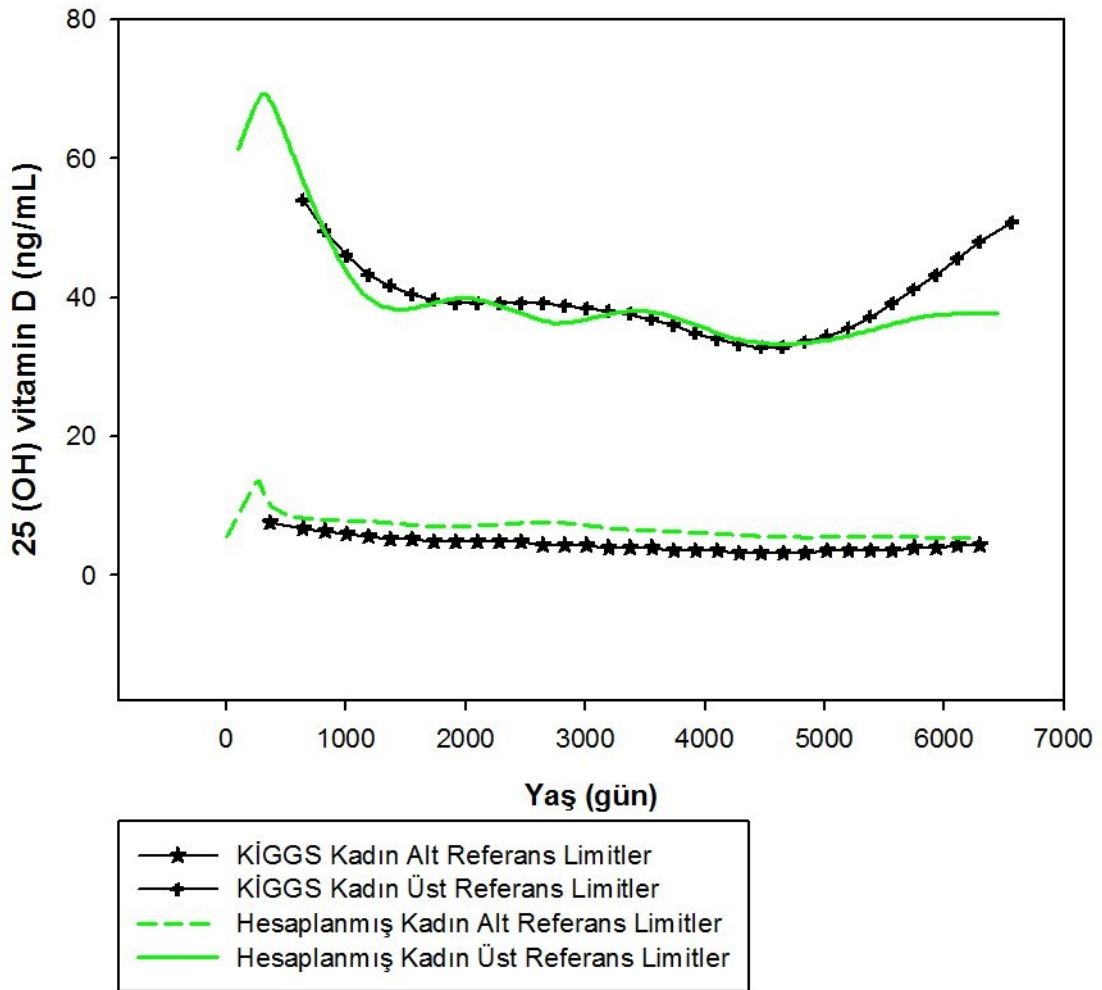
Şekil 4.5: 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş kış sürekli referans aralıkları



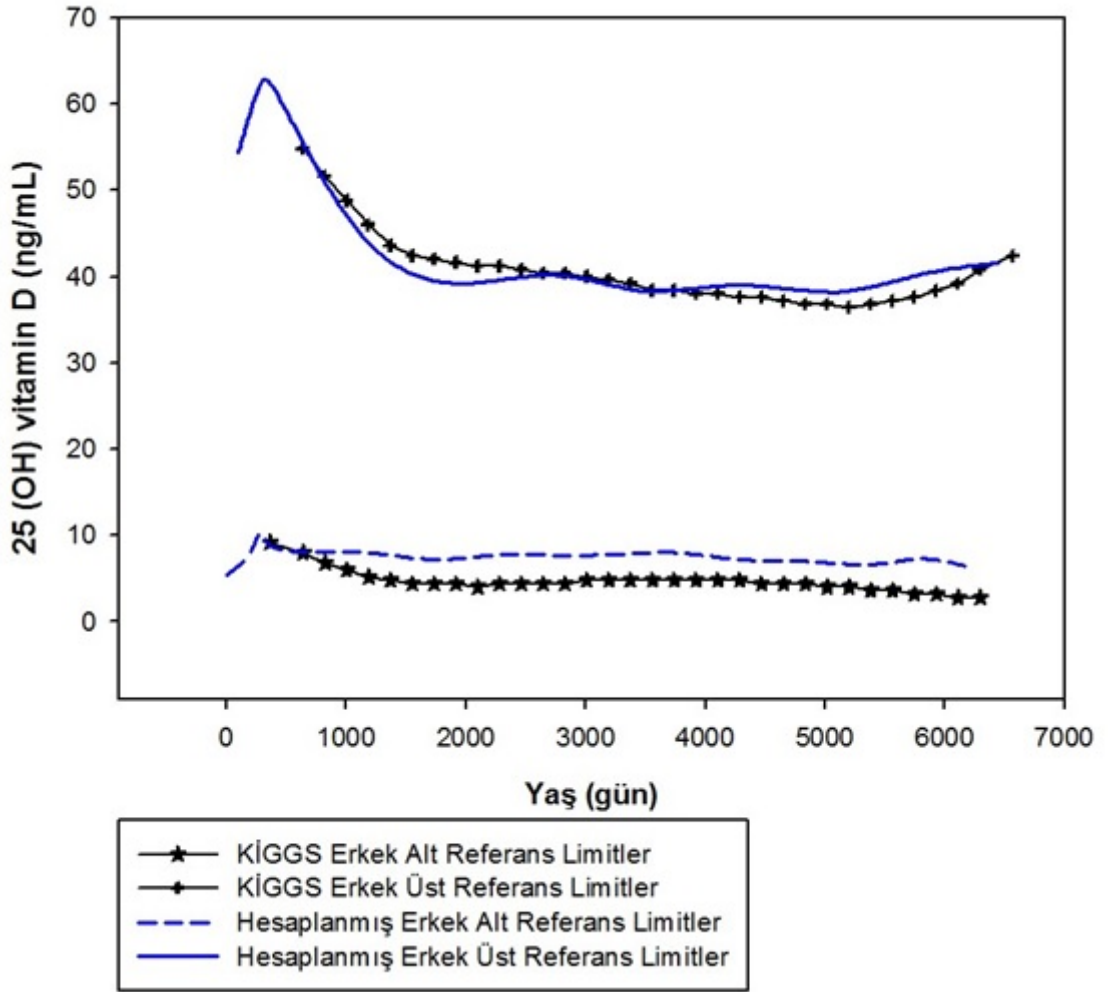
Şekil 4.6: 25 (OH) vitamin D'nin birleştirilmiş yaz sürekli referans aralıkları

4.4. REFERANS ARALIKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

İndirekt metotla oluşturulan 25(OH) vitamin D'nin sürekli referans aralıkları direkt metotla oluşturulmuş KiGGS referans aralıkları ile karşılaştırıldı. Karşılaştırma yapabilmek için KiGGS'in yaş aralıklarına göre bu çalışmanın referans aralıkları cinsiyet alt gruplarına ayrılarak tekrar hesaplandı. Sürekli referans aralıkları ile KiGGS'in referans aralıkları şekil 4.7 ve şekil 4.8'da gösterilmiştir. Farkları tablo 4.15 ve tablo 4.16'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7: 25(OH) vitamin D'nin sürekli referans aralıkları ile KiGGS'in referans aralıkları (Kadın)



Şekil 4.8: Sürekli referans aralıkları ile KİGGS'in referans aralıkları (Erkek)

Tablo 4.15: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D kadın referans aralıkları ile KiGGS'in kadın referans aralıklarının karşılaştırılması

KADIN		KiGGS RI		Hesaplanmış RI		Fark (%)		TEa (%)
Yaş (yıl)	Yaş (gün)	(ng/mL)		(ng/mL)				
	Alt	Üst	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL
	0	183			5.80	71.73		
	183	365			11.97	67.56		
1.5	365	638	7.60	54.00	9.30	56.95	-22.4	-5.5
2	639	820	6.80	49.60	7.74	49.40	-13.9	0.4
2.5	821	1003	6.40	46.00	7.82	44.03	-22.2	4.3
3	1004	1185	6.00	43.20	7.80	40.18	-30.0	7.0
3.5	1186	1368	5.60	41.60	7.80	38.79	-39.3	6.8
4	1369	1550	5.20	40.40	7.30	41.14	-40.4	-1.8
4.5	1551	1733	5.20	39.60	7.50	35.88	-44.2	9.4
5	1734	1915	4.80	39.20	7.40	40.08	-54.2	-2.2
5.5	1916	2098	4.80	39.20	7.24	40.63	-50.7	-3.6
6	2099	2280	4.80	39.20	7.01	36.48	-46.0	6.9
6.5	2281	2463	4.80	39.20	7.30	36.76	-52.1	6.2
7	2464	2645	4.80	39.20	7.70	37.60	-60.4	4.1
7.5	2646	2828	4.40	38.80	7.70	35.35	-75.0	8.9
8	2829	3010	4.40	38.40	7.40	38.24	-68.2	0.4
8.5	3011	3193	4.40	38.00	7.10	36.61	-61.4	3.7
9	3194	3375	4.00	37.60	7.20	36.30	-80.0	3.5
9.5	3376	3558	4.00	36.80	6.48	38.92	-62.0	-5.8
10	3559	3740	4.00	36.00	6.63	37.87	-65.8	-5.2
10.5	3741	3923	3.60	34.80	6.33	36.60	-75.8	-5.2
11	3924	4105	3.60	34.00	6.10	33.40	-69.4	1.8
11.5	4106	4288	3.60	33.20	5.64	33.94	-56.6	-2.2
12	4289	4470	3.20	32.80	5.80	35.70	-81.3	-8.8
12.5	4471	4653	3.20	32.80	5.70	36.84	-78.1	-12.3
13	4654	4835	3.20	33.60	5.60	32.70	-75.0	2.7
13.5	4836	5018	3.20	34.40	5.50	33.00	-71.9	4.1
14	5019	5200	3.60	35.60	5.50	36.45	-52.8	-2.4
14.5	5201	5383	3.60	37.20	5.40	37.06	-50.0	0.4
15	5384	5565	3.60	39.20	5.60	41.84	-55.6	-6.7
15.5	5566	5748	3.60	41.20	5.40	37.48	-50.0	9.0
16	5749	5930	4.00	43.20	5.60	33.22	-40.0	23.1
16.5	5931	6113	4.00	45.60	5.50	43.06	-37.5	5.6
17	6114	6295	4.40	48.00	5.50	39.30	-25.0	18.1
17.5	6296	6569	4.40	50.80	5.40	38.40	-22.7	24.4

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit

Tablo 4.16: Hesaplanmış 25 (OH) vitamin D erkek referans aralıkları ile KiGGS'in erkek referans aralıklarının karşılaştırılması

ERKEK		KiGGS RI		Hesaplanmış RI		Fark (%)		TEa (%)
Yaş (yıl)	Yaş (gün)	(ng/mL)		(ng/mL)		ARL	ÜRL	
	Alt	Üst	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL	ARL	ÜRL
	0	183			5.70	71.18		
	183	365			10.50	66.73		
1.5	365	638	9.20	54.80	8.90	56.85	3.3	-3.7
2	639	820	8.00	51.60	8.64	48.40	-8.0	6.2
2.5	821	1003	6.80	48.80	7.70	45.00	-13.2	7.8
3	1004	1185	6.00	46.00	8.50	43.17	-41.7	6.2
3.5	1186	1368	5.20	43.60	8.04	40.91	-54.6	6.2
4	1369	1550	4.80	42.40	7.46	42.14	-55.4	0.6
4.5	1551	1733	4.40	42.00	7.25	39.96	-64.7	4.9
5	1734	1915	4.40	41.60	7.20	40.29	-63.6	3.1
5.5	1916	2098	4.40	41.20	7.43	38.57	-68.9	6.4
6	2099	2280	4.00	41.20	7.80	38.41	-95.0	6.8
6.5	2281	2463	4.40	40.80	7.70	39.94	-75.0	2.1
7	2464	2645	4.40	40.40	7.90	38.90	-79.5	3.7
7.5	2646	2828	4.40	40.40	7.70	41.84	-75.0	-3.6
8	2829	3010	4.40	40.00	7.86	36.34	-78.7	9.2
8.5	3011	3193	4.80	39.60	7.82	41.29	-62.8	-4.3
9	3194	3375	4.80	39.20	7.47	37.93	-55.6	3.2
9.5	3376	3558	4.80	38.40	8.00	38.51	-66.7	-0.3
10	3559	3740	4.80	38.40	7.95	40.05	-65.6	-4.3
10.5	3741	3923	4.80	38.00	7.50	38.46	-56.3	-1.2
11	3924	4105	4.80	38.00	8.10	38.03	-68.8	-0.1
11.5	4106	4288	4.80	37.60	7.97	39.69	-66.0	-5.6
12	4289	4470	4.80	37.60	7.10	43.63	-47.9	-16.0
12.5	4471	4653	4.40	37.20	7.10	37.34	-61.4	-0.4
13	4654	4835	4.40	36.80	7.14	38.70	-62.3	-5.2
13.5	4836	5018	4.40	36.80	7.00	38.21	-59.1	-3.8
14	5019	5200	4.00	36.40	6.99	41.15	-74.6	-13.0
14.5	5201	5383	4.00	36.80	7.30	44.90	-82.5	-22.0
15	5384	5565	3.60	37.20	6.60	40.98	-83.3	-10.1
15.5	5566	5748	3.60	37.60	6.63	39.61	-84.1	-5.3
16	5749	5930	3.20	38.40	7.30	43.89	-128.1	-14.3
16.5	5931	6113	3.20	39.20	7.11	47.23	-122.1	-20.5
17	6114	6295	2.80	40.80	6.80	37.90	-142.9	7.1
17.5	6296	6569	2.80	42.40	6.30	41.17	-125.0	2.9

ARL: Alt referans limit ÜRL: Üst referans limit

Çalışmaya dâhil edilen tüm bireyler hem hesaplanmış referans aralıklarına hem de KiGGS referans aralıklara göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde referans aralığı dışında kalan birey yüzdeleri oldukça yakın bulundu. Kadın bireylerin KiGGS göre % 2,4'ü, hesaplanmış referans aralıklarına göre % 4,7'si referans dışında kalırken, erkek bireylerin KiGGS'e göre % 2,7'si, hesaplanmış referans aralıklarına göre % 4,8'i referans dışında kalmıştır. Klinik olarak değerlendirildiğinde referans aralıklar arasındaki fark düşük bulundu.



Tablo 4.17: KiGGS ile hesaplanmış referans aralıkların dışında kalan birey yüzdeleri ve farkları

Yaş (gün)		RI Dışında Kalan Kadın Yüzdesi (%)				RI Dışında Kalan Erkek Yüzdesi (%)			
Alt	Üst	Toplam Kadın	KiGGS RI	Hesaplanmış RI	Fark	Toplam Erkek	KiGGS RI	Hesaplanmış RI	Fark
365	638	2789	4.3	4.8	-0.5	2964	5.5	4.9	0.6
639	820	1136	3.3	4.8	-1.5	1295	3.3	4.9	-1.6
821	1003	968	2.4	5.0	-2.6	1104	2.4	4.8	-2.4
1004	1185	983	2.4	4.8	-2.3	1137	2.1	4.8	-2.7
1186	1368	920	1.1	4.7	-3.6	1094	1.6	4.9	-3.4
1369	1550	892	2.6	4.6	-2.0	1143	2.4	4.9	-2.5
1551	1733	922	1.6	4.9	-3.3	1097	1.8	4.9	-3.1
1734	1915	969	3.0	4.9	-1.9	1141	2.1	4.7	-2.6
1916	2098	866	3.0	4.8	-1.8	1051	1.7	4.9	-3.2
2099	2280	1003	1.5	5.0	-3.5	1115	1.4	4.8	-3.3
2281	2463	1026	1.8	4.8	-3.0	1055	2.3	4.8	-2.6
2464	2645	1046	2.2	4.5	-2.3	1128	2.0	4.5	-2.5
2646	2828	1090	1.5	4.6	-3.1	1112	2.7	4.6	-1.9
2829	3010	1105	2.3	4.8	-2.5	1104	1.4	4.9	-3.4
3011	3193	1171	1.9	4.9	-3.0	1085	2.9	5.0	-2.0
3194	3375	1161	2.2	4.8	-2.7	1093	2.1	4.9	-2.8
3376	3558	1071	3.2	4.9	-1.7	1025	2.4	4.8	-2.3
3559	3740	1011	2.8	4.9	-2.2	1018	3.1	4.9	-1.8
3741	3923	1010	3.3	4.9	-1.6	988	2.5	4.6	-2.0
3924	4105	1060	2.1	4.4	-2.4	1009	2.5	4.9	-2.4
4106	4288	1014	2.7	4.9	-2.3	1067	3.4	4.9	-1.5
4289	4470	1023	3.4	4.7	-1.3	1028	4.1	4.6	-0.5
4471	4653	1054	3.5	4.8	-1.3	967	2.5	4.8	-2.3
4654	4835	1041	2.2	4.6	-2.4	935	3.2	4.9	-1.7
4836	5018	1099	2.0	4.6	-2.6	898	2.9	4.7	-1.8
5019	5200	1218	2.8	4.8	-2.0	833	3.5	4.8	-1.3
5201	5383	1296	2.5	4.6	-2.2	799	4.1	4.5	-0.4
5384	5565	1432	2.7	4.5	-1.8	849	3.1	4.8	-1.8
5566	5748	1606	1.6	4.4	-2.7	890	2.7	4.9	-2.2
5749	5930	1690	1.1	4.9	-3.7	801	4.4	4.7	-0.4
5931	6113	1816	2.0	4.7	-2.6	762	3.9	5.0	-1.0
6114	6295	1964	1.5	4.5	-3.0	784	1.8	4.6	-2.8
6296	6569	2933	1.6	4.6	-3.1	1096	2.1	4.5	-2.4
Toplam		41385	2.4	4.7	-2.3	35467	2.7	4.8	-2.1

RI: referans aralık

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

D vitamini, diyet ile (özellikle yağlı balıklar, yumurtalar, süt ürünleri ve takviye edilmiş yiyecekler) alınabilen bir sekosteroiddir. Bununla birlikte, insanlarda, D vitamininin büyük bir kısmı deride, öncü molekül 7-dehidrokolesterolden UV ışınlarla bir dizi modifikasyona tabi tutularak sentezlenir. Karaciğer ve böbreklerde (veya ekstrarenal hücrelerde) gerçekleşen sıralı hidrosilasyon reaksiyonları sonunda da aktif formuna dönüşür. D vitamininin asıl rolü kemik mineralizasyonu ve kalsiyum regülasyonu üzerinedir. Ancak D vitamininin birçok iskelet dışı dokuda reseptörünün varlığı ve etkileri gösterilmiştir (58, 59). D vitamininin, insüline bağımlı tip 1 diabetes mellitus (60), otoimmün tiroid hastalığı (61, 62), multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalığı (63), sistemik lupus eritematozus (64) ve romatoid artrit (RA) (65) dahil olmak üzere pek çok otoimmün hastalığın patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak D vitamininin otoimmün hastalığı etkilediği iddia edilen altta yatan mekanizmalar birbiri ile tutarsızdır ve D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık patogenezine katkıda bulunup bulunmadığı ya da hastalığın prognozu ve şiddetinde bir belirteç olup olmadığı hala net değildir (66).

D vitamini ile ilgili yapılmış bir çalışmada RA olan hastaların enfekte olmuş eklemlerinden T hücrelerinin $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D_3 'e karşı duyarsız olduğu ve sinyal yolunun bozulduğu gösterilmiştir (67). Bu sebeple D vitamini takviyesinin terapötik etkilerinden ziyade RA riski taşıyan bireylerde hastalığın önlenmesinde D vitamini desteğinin etkilerini ve RA'nın erken evrelerinde hastalığın prognozunu değerlendirmeye katkı sağlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (66).

Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets'in önerilerine dayalı yapılan bir çalışmada, radyografik olarak onaylanmış raşitizmi olan çocukların kırık riskinin arttığı ve basit D vitamini eksikliği olan çocukların kırık riskinin artmadığı rapor edilmiştir (68).

2014 yılında acil servis hastaları ile yapılan bir çalışmada, 18 yaşın altındaki 100 çocukta D vitamini düzeyleri arasında kırılmalara göre bir fark olmadığı gösterilmiştir (69). Yine Minkowitz ve arkadaşları, D vitamini seviyesine bağlı olarak kırık riskinde bir artış bulmadıklarını; ancak, D vitamini değeri düşük olan hastalarda ciddi kırık riskinin daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (70). Anderson ve ark. 2017 yılındaki bir raporunda D vitamini düzeyleri ile kırılma riski arasında bir ilişki olmadığı, ancak ebeveynleri tarafından D vitamini takviyesi verilen çocukların kırık riskinin daha düşük olduğu tespit edildi (71). Bu bulguların aksine, 2017 yılında yapılan bir çalışmada, kırığı olan çocuklarda normal çocuklara göre anlamlı şekilde daha düşük 25 (OH) vitamin D düzeyleri bulunmuştur (14,5 ila 21,3 ng/mL arası) (72). Benzer şekilde, Mısırlı bir çalışma, 2016 yılında önkol kırığı olan çocuklarda D vitamini eksikliği oranının arttığını ve kemik mineral yoğunluğunun azaldığını göstermiştir (73).

D vitamini düzeylerini klinik açıdan kategorize eden kuruluşlar arasında da tam bir mutabakat yoktur. Institute of Medicine ve Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets'e göre D vitamininin 12 ng/mL'nin altı eksiklik, 20 ng/mL'nin üzeri yeterlilik olarak tanımlanırken Pediatric Endocrine Society'e göre 15 ng/mL ve altı eksiklik, 20 ng/mL'nin üzeri yeterlilik, The Endocrine Society ve Italian Pediatric Society'e göre 20 ng/mL'nin altı eksiklik, 30 ng/mL'nin üzeri yeterlilik olarak tanımlanmaktadır (74).

Türkiye'de prevalans ile alakalı yapılmış çalışmalara bakacak olursak; Ankara'da yapılmış bir çalışmada yaşları 0-16 arasında 440 pediatrik grubun % 40'ının 25(OH) vitamin D seviyesi 20 ng/mL'nin altında bulundu (75). Yine aynı bölge yapılmış başka bir çalışmada 0-16 arası 849 pediatrik popülasyonun % 8'inin 25(OH) vitamin D seviyesi 20 ng/mL'nin altında, % 25,5'inin 20-29 ng/mL arasında bulundu (76).

D vitamini düzeylerinin tanımı ile ilgili yapılan sınıflamalara göre pediatrik bireylerin büyük bir kısmında eksiklik ya da yetersizlik görülmektedir. Ancak referans aralığı ile ilgili yapılmış çalışmalara baktığımızda referans limitlerin daha düşük olduğunu toplumun büyük bir kısmını kapsadığını görüyoruz.

Pediatrik laboratuvar tıbbi uygulaması, çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme, beslenme ve hastalık ile ilişkili bir dizi sorunlarla iç içedir. Doğumdan erişkinliğe kadar yaşa bağlı oluşan değişiklikler, büyüyen çocuklarda sağlık teşhisi sürecini zorlaştırmaktadır (77).

Klinisyenlerin klinik tanı, tarama ve tedavi takibinde laboratuvar test sonuçlarının önemi yadsınamaz. Laboratuvar sonuçlarını değerlendirmede kullanılan referans aralıklarının doğru şekilde oluşturulması oldukça önemlidir. Laboratuvar testlerinin mevcut referans aralıkları yıllar önce ve eski teknolojiler kullanılarak belirlenmiştir, bu yüzden artık güvenilir olmayabilirler (78). Günümüzde literatürde, özellikle laboratuvar testlerinin doğru yorumlanmasını engelleyen pediatrik laboratuvar referans aralıklarında kritik boşluklar bulunmaktadır. Bu durum birçok çocukluk çağı hastalığının yanlış teşhisi olasılığını arttırmaktadır. Referans aralıkları popülasyona, çevresel etkenlere, yöntem ve cihazlara bağlı olarak değişiklik göstermesi sebebiyle IFCC ve CLSI, her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesini önerir. Referans popülasyonunu en iyi şekilde temsil eden referans bireylerin seçimi için de direkt veya indirekt yöntemler kullanılır. Direkt yöntemde, bireyler belli ölçütlere göre ana popülasyondan örneklenip laboratuvar analizleri yapılırken, indirekt yöntemde test sonuçları, bireylerden bağımsız olarak veritabanından belirli kriterlere dayanarak seçilir. Direkt metotta her alt grup için en az 120 sağlıklı bireye ihtiyaç vardır. Uygulama zorlukları ve gider maliyetleri gibi faktörler göz önüne alındığında, indirekt yöntem kendi referans aralıklarını belirlemede laboratuvarlar için daha avantajlıdır. CLSI pediatrik popülasyondan numune almada yaşanan güçlükler sebebiyle pediatrik referans aralıklarının oluşturulmasında indirekt yöntem kullanımını desteklemektedir (27).

D vitamini çocukların kemik sağlığının devamlığında ve iskelet dışı pek çok hastalığın önleminde etkili olduğu düşünülen sebebiyle D vitamini düzeylerinin ölçülmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmanın amacı çocukların

kemik sağlığının devamlığında ve iskelet dışı pek çok hastalığın önleminde etkili olduğu ileri sürülen D vitamininin yaşa, cinsiyete ve mevsimlere özgü sürekli referans aralıklarını indirekt yöntemle belirlemek ve direkt yöntemle belirlenen referans aralıklarla uyumunu tespit etmektir.

83.062 pediatrik bireyin katıldığı bu çalışmada D vitamini değerleri geniş bir dağılım gösterip (3,4-155,9 ng/mL), nongaussian dağılımı sebebiyle referans limitler oluşturulurken nonparametrik yöntem kullanıldı.

Referans limitler hesaplanırken Tukey metodu ile çok fazla uç değer tespit edildi ancak bu kadar fazla veriyi çıkarmak yerine sadece Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesinin önerileri (4) doğrultusunda ağır eksiklik olarak tanımlanan 25 (OH) vitamin D'nin ≤ 5 değerleri ve fazlalık olarak tanımlanan >100 değerleri patolojik olarak kabul edilip referans değerlerden çıkarılmıştır.

Referans bireylerin indirekt örnekleme ile seçildiği bu çalışmada sonuçların patolojik olabileceği düşünülen ilgili yoğun bakım, servis ve poliklinik numunelerinin çıkarılması ile oluşturulan referans aralıklar arasında fark görülmemesi sebebiyle klinik dışlaması yapılmadan tüm veriler çalışmaya dahil edildi.

Referans aralıkları oluşturulurken cinsiyet ve mevsime özgü alt gruplara ayırma analizinde Lahti ve arkadaşlarının önerileri kullanıldı. Lahti yaklaşımı gaussian dağılım göstermeyen referans aralık değerlerinin gruplama analizde kullanılması önerilmekte ve tercih edilmektedir (49, 79).

25 (OH) vitamin D referans aralıkları oluşturulurken yaş gruplarının referans birey sayıları eşit tutulup, her yaş grubu için referans limitler belirlendi. Referans limitler birleştirilerek sürekli referans aralıklar oluşturuldu. Bu sayede uygun çözünürlük ve stabilitede referans aralıkları oluşturuldu.

Aynı yaş aralıkları içerisinde cinsiyete özgü referans aralıkları da oluşturuldu. 3486. gün, yaklaşık 10 yaş sonrası referans aralıkların kadın - erkek olarak iki alt gruba ayrılması gerektiği görüldü. Bu da erken adolesan döneme denk gelmektedir. Erken adolesan dönemin 10 yaşında başladığı ancak adrenal stres hormonların daha erken yaşlarda aktivasyonunun başladığı bilinmektedir (80). Amerikan pediatri akademisi bazı kızlarda adolesan

dönemin 8 yaşında, bazı erkeklerde de 9 yaşında başlayabildiğini belirtmektedir. Adolesan dönemin D vitamin düzeyleri üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir (81).

D vitamini sentezinin güneş ışınlarının dik geldiği yaz mevsiminde arttığı ve kış mevsiminde azaldığı bilinmektedir (82). Bu çalışmada yaz ve sonbahar 25(OH) vitamin D değerlerinin kış ile ilkbahar 25(OH) vitamin D değerlerinden yüksek olduğu doğrulandı. Yazın güneş etkisi ile dolan depolar sonbaharda bir miktar azalsa da iki mevsimin 25(OH) vitamin D değerleri birbirine yakın bulundu. Kışın güneş ışınlarının açısının azalması ile kış seviyeleri belirgin şekilde düşük bulundu. İlkbaharda güneş ışınlarının açısının artmasıyla sentez başlasa bile yine de kış değerlerine yakın düşük bulundu. Bu sebeple 25(OH) vitamin D için kış ile ilkbahar, yaz ile sonbahar değerleri birleştirilerek iki mevsim olarak kullanılması daha doğru ve daha pratik kabul edildi. Birleştirilmiş kış referans aralıklarında yaklaşık 9 yaş (3285.gün) sonrasında, birleştirilmiş yaz referans aralıklarında ise 10 yaş sonrasında (3650.gün) 25 (OH) vitamin D değerlerinde cinsiyetler arası gruplama yapıldı.

İndirekt yöntemle oluşturulan referans aralıklar ile direkt yöntemle oluşturulan referans aralıklar arasındaki uyumu gözlemek için pediatrik popülasyonda direkt yöntemle referans aralığı çalışması yapan KiGGS çalışması ile karşılaştırıldı. KiGGS referans aralıkları ile bu çalışmada hesaplanan referans aralıkların % farkına bakıldığında alt limitler arasında büyük fark görülmesine rağmen üst limitler arasındaki fark TEa'nın altında bulundu. Alt referans limitlerindeki bu analitik farkın sebebi ölçüm yöntemleri ve cihaz farklılıkları, popülasyonların etnik köken farklılıkları, enlem etkisi olabilir. Buna rağmen tüm veriler hem hesaplanmış referans aralıkları hem de KiGGS referans aralıklarına tabi tutulduğunda kadın referans aralıkları arasında %2,4; erkek referans aralıkları arasında %2,1 gibi küçük farklar görüldü. Bu da bize analitik olarak görülen farkın kliniğe yansımalarının oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

KiGGS çalışmasında 14 yaş ve sonrası kızlarda 25 (OH) vitamin D seviyelerinde artış görülmüş ve bu yaş grubundaki kızların yaklaşık % 25'inin oral kontraseptif kullanması, bu ilaçların D vitamini bağlayıcı protein

seviyelerinde artışa neden olması sebep olarak gösterilmiştir (57, 83). KiGGS 1 yaş altındaki bireyler için referans aralığı raporlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyonda direkt yöntemle referans aralığı çalışması yapan bir başka grup da CALIPER (Canadian laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals)'dir (84). CALIPER'in sunduğu 1 ila 14 yaş arası 25 (OH) vitamin D referans limitler hem bu çalışmada hesaplanan referans limitlerden hem de KiGGS referans limitlerinden yüksektir. Bunun sebebi Kuzey Amerika ve Kanada ülkelerinde takviye ürünlerin kullanımının popüler olması ve pek çok paketli gıdalara eklenen D vitamini takviyeleri olabilir. Ayrıca CALIPER'in bu çalışmasında mevsimlere göre kan alma zamanlarına baktığımızda 1-14 yaş arası çocuklarda kan alınan mevsimler büyük oranda yaz ve sonbahar iken, 25 (OH) vitamin D referans limitlerin düşük olduğu 14-19 yaş arasında ise ağırlıklı olarak kış ve ilkbahar mevsimlerinde numune alımı yapılmıştır. Bu numune alım zamanlarının homojen olmaması da verilerin KiGGS ve bu tezde hesaplanan referans aralıklarından farklılık göstermesine neden olabilir. 25 (OH) vitamin D düzeylerini Abbott Architect i2000 analizöründe CMIA metodu ile çalışan CALIPER 5-15 gün arası bebekler için alt referans limiti 1,7 ng/mL olarak sunmaktadır. Ancak Architect i2000 analizörü CMIA metodu için LoQ (limit of quantification) değeri 2,4ng/mL'dir. Ayrıca CALIPER'in 9-14 yaş çocuklar için sunduğu referans aralığı 12,68-46,52 ng/mL iken, 14-19 yaş arası için 4,8-42,32 ng/mL'dir. Bu iki ardışık yaş gruplarının referans limitleri arasındaki bu denli fark hasta sonucunun doğru yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Kesikli referans aralıkları pediyatrik bireylerdeki sürekli değişimi yansıtmamaktadır. Sürekli referans aralıkları fizyolojik gelişim veya patolojik değişimlerin daha hassas bir şekilde incelenmesine fırsat tanır. Hastalığa bağlı değişimlerin daha erken ve daha kesin ayırımına izin verir.

Pediyatrik bireylerde yapılmış bir başka direkt referans aralığı çalışması CASPIAN-III çalışmasıdır. 8 ila 19 yaşları arası 615 birey çalışmaya dahil edilmiş, referans aralıkları 20,13-83 ng/mL bulunmuştur (85). Bu çalışmada elde edilen referans aralıkları tüm pediyatrik bireyleri kapsamamakla birlikte referans limitleri diğer çalışmaların ve bizim çalışmamızın referans limitlerinden oldukça yüksektir. Bu fark uyguladıkları uç değer analiz

metodundan kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda etnik köken ve enlem farkı da sonuçları etkileyebilmektedir.

Singh ve arkadaşlarının yaptığı indirekt referans aralığı çalışmasında 10 ila 40 yaş arası kadınlar için referans limitler 3,9-43,1 ng/mL, erkekler için 4,5-39,4 ng/mL olarak belirlenmiştir (86). Yetişkin bireyleri de içeren geniş bir yaş aralığını kapsayan bu referans aralıkların pediatrik popülasyonu tam olarak yansıtamadığı düşünülmektedir.



5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

1. Bu alışma büyük bir popülasyonda yapılmış ve bir takım patolojik veriler dışlanmış olsa da indirekt referans aralıkların doğası gereği popülasyonun tamamı sağlıklı bireylerden oluşmamaktadır.
2. Sürekli referans aralıkları grafiksel raporlarla sunulabilmesine rağmen mevcut olan laboratuvar bilgi sistemlerine aktarımda bir takım sıkıntılar doğurabilmektedir.
3. Teknik alt yapı ve yazılımlarda yapılabilecek güncellemelerle gelecekte bu sorun da üzülebilir.



5.3. SONUÇ

1. Günümüzde hala pek çok laboratuvarında 25 (OH) vitamin D'nin pediatrik referans aralıkları kullanılmamaktadır. Var olanlar da ya cihaz üreticilerinin verdiği popülasyona uygun olmayan referans aralıkları ya da literatürden alınmış eski metot ve cihazlarla çalışılmış verilerin referans aralıklarıdır.
2. D vitamininin pediatrik referans aralığı ile ilgili yapılmış çalışmaların hiçbirinde mevsime özgü pediatrik referans aralığı sunulmamıştır.
3. Yapılan bu çalışma ile 0-18 yaş arası tüm pediatrik grup için hem cinsiyete özgü hem de mevsime özgü yeni sürekli referans aralıkları sunulmaktadır.
4. Sürekli referans aralıkları kesikli referans aralıklarına göre infant ve çocuklarda ve hatta ergenlerde fizyolojik gelişim ve patolojik değişimleri daha iyi ve doğru yansıtmakta, hastalık takibini kolaylaştırmaktadır.
5. İndirekt metot ile pediatrik popülasyonda yaşanabilecek kan alma zorlukları, etik sorunlar, her alt gruplar için gerekli olan en az 120 birey sınırını yakalama güçlüğü ve ayrıca oluşabilecek kit maliyetleri ekarte edilmektedir.

Kaynaklar

1. Montgomery R, Conway T, Spector A, and Chappell D. Biyokimya; Olgu Sunumlu Yaklaşım. Palme Yayıncılık, Ankara, 6th ed., 2000.
2. Burtis, C. and Ashwood, E. Tietz, Klinik Kimyada Temel İlkeler. Palme Yayıncılık, Ankara, 5th ed., 2005.
3. Holick, M.F., MacLaughlin, J., Clark, M., Holick, S., Potts, J., Anderson, R. *et al.* Photosynthesis of previtamin d3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980;210(4466):203–205.
4. Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P.F. and Kappy, M. Vitamin d deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122(2):398–417.
5. Quarles, L.D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008;118(12):3820–8.
6. Holick, M.F. Mccollum award lecture, 1994: vitamin d—new horizons for the 21st century. Report, 1994.
7. Hasanoğlu, E., Düşünsel, R., Bideci, A. and Boduroğlu, K. Temel Pediatri 1. baskı. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2010.
8. Kliegman, R., Behrman, R., Jenson, H. and Stanton, B. Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier health sciences 2007;.
9. Rudolph, C., Rudolph, A., Lister, G., First, L. and Gershon, A. Rudolph pediatrics:. McGraw-Hill, 22nd ed., 2013.
10. Moon RJ, Harvey NC, Davies JH, and Cooper, C. Vitamin d and skeletal health in infancy and childhood. *Osteoporosis international* 2014; 25(12):2673–2684.
11. Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., Dietrich, T. and Dawson-Hughes, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin d for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition* 2006;84(1):18–28.
12. Heaney, R.P., Dowell, M.S., Hale, C.A. and Bendich, A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin d. *Journal of the American college of nutrition* 2003;22(2):142–146.

13. Chapuy, M.C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S. and Meunier, P. Prevalence of vitamin d insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis international* 1997;7(5):439–443.
14. Holick, M.F., Siris, E.S., Binkley, N., Beard, M.K., Khan, A., Katzer, J.T. *et al.* Prevalence of vitamin d inadequacy among postmenopausal north american women receiving osteoporosis therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(6):3215–3224.
15. Thomas, M.K., Lloyd-Jones, D.M., Thadhani, R.I., Shaw, A.C., Deraska, D.J., Kitch, B.T. *et al.* Hypovitaminosis d in medical inpatients. *New England Journal of Medicine* 1998;338(12):777–783.
16. Aaron, J., Stasiak, L., Gallagher, J., Longton, E., Nicholson, M., Anderson, J. and Nordin, B. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur. *The Lancet* 1974;303(7851):229–233.
17. Holick, M.F. Resurrection of vitamin d deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation* 2006;116(8):2062–2072.
18. Pettifor, J.M., Thandrayen, K. and Thacher, T.D. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children, pp. 179–201. Elsevier, 2018;.
19. Gepstein, V., Tiosano, D., Wildbaum, G., Verbitsky, O., Weisman, Y., Eztioni, A. and Karin, N. The role of vitamin d receptor in innate and adaptive immunity: A study in hereditary vitamin d-resistant rickets patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98(4):1685–1693.
20. Wang, Y., Zhu, J. and DeLuca, H.F. Where is the vitamin d receptor? *Archives of biochemistry and biophysics* 2012;523(1):123–133.
21. Holick, M.F. Vitamin d: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry* 2003;88(2):296–307.
22. Montero-Odasso, M. and Duque, G. Vitamin d in the aging musculoskeletal system: An authentic strength preserving hormone. *Molecular aspects of medicine* 2005;26:203–19.
23. Adams, J.S. and Hewison, M. Update in vitamin d. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):471–8.
24. Özkan, B. D vitamini Özel sayısı. *Türkiye Klinikleri* 2012;8(2).
25. Özmen, b. and Köse, O. Vitamin d ve deri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008; 2:77–83.

26. Ponsonby, A.L., Lucas, R.M., Lewis, S. and Halliday, J. Vitamin d status during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients* 2010; 2(3):389–407.
27. CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline —third edition. CLSI document EP28-A3C. 2010.
28. Baadenhuijsen, H. and Smit, J.C. Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: application of a modified bhattacharya procedure. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23(12):829–39.
29. Bock, B.J., Dolan, C.T., Miller, G.C., Fitter, W.F., Hartsell, B.D., Crowson, A.N. *et al.* The data warehouse as a foundation for population-based reference intervals. *Am J Clin Pathol* 2003;120(5):662–70.
30. Hoffmann, R.G. Statistics in the practice of medicine. *Jama* 1963; 185:864–73.
31. Solberg, H. and PetitClerc, C. International federation of clinical chemistry (IFCC), scientific committee, clinical section, expert panel on theory of reference values. approved recommendation (1988) on the theory of reference values. part 3. preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry Zeitschrift fur klinische Chemie und klinische Biochemie* 1988;26(9):593.
32. Statland, B. and Winkel, P. Selected pre-analytical sources of variation. *Reference Values in Laboratory Medicine Chichester: John Wiley & Sons Ltd* 1981;pp. 127–37.
33. Solberg, H.E. Establishment and use of reference values. *Tietz textbook of clinical chemistry* 1999;3.
34. CLSI. Metrological traceability and its implementation; a report. clsi document x05-r. Report, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.
35. ISO. In vitro diagnostic medical devices—measurement of quantities in biological samples— metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. ISO 17511. 2003.

36. CLSI. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: Principles and definitions; approved guideline — third edition. CLSI document C24-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.
37. Solberg, H. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. part 5. statistical treatment of collected reference values. determination of reference limits. *Clinica Chimica Acta* 1987;170(2-3):S13–S32.
38. Harris, E.K. and Boyd, J.C. Statistical bases of reference values in laboratory medicine. Marcel Dekker, New York, 1995.
39. Horn, P. and Pesce, A. Reference Intervals. A User's Guide. AACC Press, Washington, DC, 2005.
40. Reed, A.H., Henry, R.J. and Mason, W.B. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clinical Chemistry* 1971; 17(4):275–284.
41. Linnet, K. Two-stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clinical chemistry* 1987;33(3):381–386.
42. Barnett, V. and Lewis, T. Outliers in Statistical Data. John Wiley and Sons, Ltd, Chichester, England, 1978.
43. Dixon, W. Processing data for outliers. *Biometrics* 1953;9(1):74–89.
44. Tukey, J. Exploratory Data Analysis. Reading, MA: Addison-Wesley, 1977.
45. Box, G.E. and Cox, D.R. An analysis of transformations. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1964;26(2):211–243.
46. Sinton, T., Cowley, D.M. and Bryant, S.J. Reference intervals for calcium, phosphate, and alkaline phosphatase as derived on the basis of multichannel-analyzer profiles. *Clinical chemistry* 1986;32(1):76–79.
47. Harris, E.K. and Boyd, J.C. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clinical Chemistry* 1990;36(2):265–270.
48. Lahti, A. Partitioning biochemical reference data into subgroups: comparison of existing methods. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2004;42(7):725–733.
49. Lahti, A., Petersen, P.H., Boyd, J.C., Rustad, P., Laake, P. and Solberg, H.E. Partitioning of nongaussian-distributed biochemical reference data into subgroups. *Clinical chemistry* 2004;50(5):891–900.

50. Lahti, A. Are the common reference intervals truly common? case studies on stratifying biochemical reference data by countries using two partitioning methods. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2004;64(4):407–430.
51. Harris, E.K., Wong, E.T. and Shaw, S. Statistical criteria for separate reference intervals: race and gender groups in creatine kinase. *Clinical chemistry* 1991;37(9):1580–1582.
52. Horn, P.S., Pesce, A.J. and Copeland, B.E. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clinical Chemistry* 1998;44(3):622–631.
53. Kairisto, V. and Poola, A. Software for illustrative presentation of basic clinical characteristics of laboratory tests-graphroc for windows. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 1995; 55(sup222):43–60.
54. Baadenhuijsen, H. and Arts, J. REFVALUE. A software package to calculate reference intervals from hospital patient laboratory data. New York, 1984.
55. Kairisto, V., Hänninen, K.P., Leino, A., Pulkki, K., Peltola, O., Näntö, V. *et al.* Generation of reference values for cardiac enzymes from hospital admission laboratory data. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 1994;32(10):789–796.
56. Lentner, C. Geigy Scientific Tables. Vol 2, vol. 2. Ciba-Geigy Ltd, Basle, 1982.
57. Dortschy, R., Rosario, A.S., Scheidt-Nave, C., Thierfelder, W., Thamm, M., Gutsche, J. and Markert, A. Bevölkerungsbezogene verteilungswerte ausgewählter laborparameter aus der studie zur gesundheit von kindern und jugendlichen in deutschland (KiGGS) 2009.
58. Christakos S AD, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):243–253.
59. Christakos, S., Hewison, M., Gardner, D.G., Wagner, C.L., Sergeev, I.N., Rutten, E. *et al.* Vitamin d: beyond bone. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2013;1287(1):45.
60. Mathieu, C. Vitamin d and diabetes: where do we stand? *Diabetes research and clinical practice* 2015;108(2):201–209.

61. Bizzaro, G. and Shoenfeld, Y. Vitamin d and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunologic research* 2015;61(1-2):46–52.
62. Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zisappl, M., Shapira, Y., Nagy, E.V., Dankó, K. *et al.* Vitamin d and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & molecular immunology* 2011;8(3):243.
63. Cantorna, M.T. Vitamin d, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Archives of biochemistry and biophysics* 2012;523(1):103–106.
64. Cutolo, M. and Otsa, K. Vitamin d, immunity and lupus. *lupus* 2008; 17(1):6–10.
65. Jeffery, L.E., Raza, K. and Hewison, M. Vitamin d in rheumatoid arthritis—towards clinical application. *Nature Reviews Rheumatology* 2016;12(4):201.
66. Harrison, S.R., Li, D., Jeffery, L.E., Raza, K. and Hewison, M. Vitamin d, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcified tissue international* 2019;pp. 1–18.
67. Jeffery, L.E., Henley, P., Marium, N., Filer, A., Sansom, D.M., Hewison, M. and Raza, K. Decreased sensitivity to 1, 25-dihydroxyvitamin d3 in t cells from the rheumatoid joint. *Journal of autoimmunity* 2018;88:50–60.
68. Munns, C.F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B.L., Thacher, T.D., Ozono, K. *et al.* Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics* 2016;85(2):83–106.
69. Contreras, J.J., Hiestand, B., O'Neill, J.C., Schwartz, R. and Nadkarni, M. Vitamin d deficiency in children with fractures. *Pediatric emergency care* 2014;30(11):777–781.
70. Minkowitz, B., Cerame, B., Poletick, E., Nguyen, J.T., Formoso, N.D., Luxenberg, S.L. *et al.* Low vitamin d levels are associated with need for surgical correction of pediatric fractures. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2017;37(1):23–29.
71. Anderson, L.N., Heong, S.W., Chen, Y., Thorpe, K.E., Adeli, K., Howard, A. *et al.* Vitamin d and fracture risk in early childhood: a case-control study. *American journal of epidemiology* 2017;185(12):1255–1262.
72. Saglam, Y., Kizildag, H., Toprak, G., Alp, N. and Yalcinkaya, E. Prevalence of vitamin d insufficiency in children with forearm fractures. *Journal of children's orthopaedics* 2017;11(3):180–184.

73. El-Sakka, A., Penon, C., Hegazy, A., Elbatrawy, S., Gobashy, A. and Moreira, A. Evaluating bone health in egyptian children with forearm fractures: a case control study. *International journal of pediatrics* 2016; 2016.
74. Horan, M.P., Williams, K. and Hughes, D. The role of vitamin d in pediatric orthopedics. *Orthopedic Clinics* 2019;50(2):181–191.
75. Andıran, N., Çelik, N., Akça, H. and Doğan, G. Vitamin d deficiency in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 2012;4(1):25.
76. Oden Akman, A., Tumer, L., Hasanoglu, A., Ilhan, M. and Caycı, B. Frequency of vitamin d insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in turkey. *Pediatrics International* 2011;53(6):968–973.
77. Tamimi, W., Tamim, H., Felimban, N., AlMutair, A., Altwajri, Y. and AlAlwan, I. Age-and gender-specific reference intervals for serum lipid levels (measured with an advia 1650 analyzer) in school children. *Pediatrics International* 2011;53(6):814–819.
78. Soldin, O.P., Jang, M., Guo, T. and Soldin, S.J. Pediatric reference intervals for free thyroxine and free triiodothyronine. *Thyroid* 2009; 19(7):699–702.
79. Ceriotti, F., Henny, J., Queraltó, J., Ziyu, S., Özarda, Y., Chen, B. *et al.* Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2010;48(11):1593–1601.
80. Sawyer, S.M., Azzopardi, P.S., Wickremarathne, D. and Patton, G.C. The age of adolescence. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2018;2(3):223–228.
81. <https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/teen/Pages/Stages-of-Adolescence.aspx>. Accessed: 31/10/2019.
82. Stamp, T. and Round, J. Seasonal changes in human plasma levels of 25-hydroxyvitamin d. *Nature* 1974;247(5442):563.
83. Van Hoof, H., De Sévaux, R., Van Baelen, H., Swinkels, L., Klipping, C., Ross, H. and Sweep, C. Relationship between free and total 1, 25-dihydroxyvitamin d in conditions of modified binding. *European journal of endocrinology* 2001;144(4):391–396.

84. Bailey, D., Colantonio, D., Kyriakopoulou, L., Cohen, A.H., Chan, M.K., Armbruster, D. and Adeli, K. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from the caliper cohort. *Clinical chemistry* 2013;59(9):1393–1405.
85. Kelishadi, R., Marateb, H.R., Mansourian, M., Ardalan, G., Heshmat, R. and Adeli, K. Pediatric-specific reference intervals in a nationally representative sample of iranian children and adolescents: the caspian-iii study. *World Journal of Pediatrics* 2016;12(3):335–342.
86. Singh G, Rajsekhar B, Reddy S, Devi RS, Pasha KA. Determination of Reference Intervals for Serum Total Vitamin D in Indian Population. *International Journal of Science and Research* 2016;5(12).
-

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:	Tarih: 06.02.2019				
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediatrik Popülasyonda D Vitamininin Sürekli Referans Aralılarının İndirekt Metotla Belirlenmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON	216 570 91 90			
	FAKS	216 565 55 26			
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mustafa Baki Çekmen			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0026	Tarih: 06.02.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

Derya Büyükkayhan

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 06.02.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Popülasyonda D Vitamininin Sürekli Referans Aralılarının İndirekt Metotla Belirlenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Salih Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
 İmza:

Jadler Sney