

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN SAĞLIKLI BİREYLERDE TAM KAN SAYIMI TESTLERİNİN  
REFERANS ARALIKLARI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sevim KAHRAMAN YAMAN

Trabzon – 2015

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**ERİŞKİN SAĞLIKLI BİREYLERDE TAM KAN SAYIMI TESTLERİNİN  
REFERANS ARALIKLARI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sevim KAHRAMAN YAMAN  
TEZ Danışmanı: Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU

Trabzon - 2015

## ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve her konuda bana yardımcı olmaya çalışan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU başta olmak üzere, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. E. Edip KEHA'ya, Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER'e, Sayın Prof. Dr. Asım ÖREM'e, Sayın Prof. Dr. S. Caner KARAHAN'a, Sayın Prof. Dr. Birgül VANİZÖR KURAL'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet ALVER'e, Sayın Doç. Dr. Ahmet MENTEŐE'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN'a,

Şu an aramızda bulunmayan rahmetli hocamız Sayın Prof. Dr. Ekin ÖNDER'e,

Çalışmalarım boyunca yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Sürer AĞAÇ'a, Dr. Mustafa TAT'a, Dr. Mehtap ESEN'e, Dr. Hatice BOZKURT'a, Uzm. Dr. Sabiha KAMBUROĞLU'na, Uzm. Dr. Ayőeđül YILMAZ'a, Uzm. Dr. Nazime ÇEBİ'ye, Uzm. Dr. Selçuk YAMAN'a

Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli tüm araştırma görevlisi, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Biyokimya Merkez Laboratuvarı çalışanlarına,

Çalışmam süresince yardımları, sabrı, fedakarlığı ve desteğiyle yanımda olan, değerli eşim Uzm. Dr. Hüseyin YAMAN'a,

Hayatımın her alanında bana her zaman destek olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme en içten duygularıyla teőekkür eder, saygı, sevgi ve őükranlarımı sunarım.

Dr. Sevim KAHRAMAN YAMAN

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>iv</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Tanım ve Terminoloji	2
2.2. Tarihçe	3
2.3. Referans Değer Çeşitleri	5
2.3.1. Bireye ait referans aralıklar	5
2.3.2. Toplumdan köken alan referans aralıklar	5
2.4. Referans Bireylerin Seçimi	6
2.4.1. Referans Birey Seçim Yöntemleri	6
2.4.2. Referans Birey Seçim Kriterleri	7
2.4.3. Referans Bireylerin Seçimi	8
2.4.3.1. İndirekt Yöntem	9
2.4.3.2. Direkt Yöntem	9
2.5. Numunelerin Toplanması	10
2.6. Numunelerin Analiz Edilmesi	10
2.7. Referans Aralıkların Hesaplanması	10
2.7.1. Referans değer için gereken minimum ve maksimum kişi sayısı	11
2.7.2. Uç Değerlerin Tespiti	12
2.7.3. Alt gruplara ayırma kararı	13
2.7.4. Referans Değerlerin Sınırlarının Belirlenmesi	14
2.7.5. Güven Aralıkları	15
2.8. Diğer referans aralık hesaplama yöntemleri	15

<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>16</b>
3.1. Analitlerin seçilmesi	16
3.2. Adayların seçilmesi	16
3.3. Etik konular	17
3.4. Numunelerin kabulü ve saklanması	17
3.5. Analitik sürecin değerlendirilmesi	18
3.6. Verilerin değerlendirilmesi ve referans aralık eldesi	20
3.6.1. Dağılımın değerlendirilmesi	20
3.6.2. Uç değerlerin atılması	20
3.6.3. Referans Aralıkları ve Güven Aralıklarının Tespiti	20
<b>4. BULGULAR</b>	<b>21</b>
4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler	21
4.2. Çalışılan Parametrelere Ait Analitik Performans Verileri	21
4.3. Çalışılan Parametrelerin Dağılım Verileri	24
4.3.1. Parametrik Olan ve Alt Gruba Ayrılmayan Parametrelerin Histogramları	24
4.3.2. Nonparametrik Olan ve Alt Gruba Ayrılmayan Parametrelerin Histogramları	28
4.3.3. Cinsiyete Göre Alt Gruba Ayrılan Parametrelerin Histogramları	32
4.4. Çalışılan Parametrelerin Referans Aralıkları	42
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>63</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>84</b>
<b>7. TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>87</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>89</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>91</b>

**EKLER**

EK-1: Referans aralık Çalışması Anket Formu	98
EK-2: Referans aralık Çalışması Onam Formu	100

## TABLULAR DİZİNİ

### Tablo

**Tablo 1.** Hemogram parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt ve üst okuma limitleri

**Tablo 2.** Parametrelerin analitik performans verileri

**Tablo 3.** Parametrik olan ve alt gruba ayrılmayan analitlerin referans aralıkları

**Tablo 4.** Nonparametrik olan ve alt gruba ayrılmayan analitlerin referans aralıkları

**Tablo 5.** Cinsiyete göre alt gruba ayrılan parametrelerden kadınlara ait referans aralıkları

**Tablo 6.** Cinsiyete göre alt gruba ayrılan parametrelerden erkeklere ait referans aralıkları

**Tablo 7.** Cinsiyet ayrımı yapılmayan parametrelerde farklı alt grupların incelenmesi

**Tablo 8.** Cinsiyet ayrımı yapılan parametrelerde farklı alt grupların bayanlarda incelenmesi

**Tablo 9.** Cinsiyet ayrımı yapılan parametrelerde farklı alt grupların erkeklerde incelenmesi

**Tablo 10.** Çalışmamızın ve üretici firmanın referans aralıkları

**Tablo 11.** Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz eritrosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıklarının karşılaştırılması

**Tablo 12.** Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz lökosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıklarının karşılaştırılması

**Tablo 13.** Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz trombosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıklarının karşılaştırılması

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Şekil

**Şekil-1(a...e)** Normal dağılıma uygun parametrelerin histogramları

**Şekil-2 (a...g)** Normal dağılıma uymayan parametrelerin histogramları

**Şekil-3 (a...m)** Cinsiyete göre ayrılan parametrelerin histogramları

**Şekil 4.** WBC' nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 5.** Bayanlarda RBC'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 6.** Erkeklerde RBC'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 7.** Bayanlarda Hb'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 8 .**Erkeklerde Hb' nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 9.** Bayanlarda HCT' nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 10.** Erkeklerde HCT' nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 11.** MCV'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 12.** MCH'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 13.** Bayanlarda MCHC'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 14.** Erkeklerde MCHC'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 15.** RDW'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 16.** Bayanlarda PLT'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 17.** Erkeklerde PLT'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 18.** MPV'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 19.** LY%'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 20.** Bayanlarda MO%'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 21.** Erkeklerde MO%'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 22.** NE %'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 23.** EO%'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 24.** BA%'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 25.** BA#'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 26.** EO #'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 27.** LY#'nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 28.** NE#’nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 29.** Bayanlarda MO#‘nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 30.** Erkeklerde MO#‘nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 31.** Bayanlarda PCT ‘nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 32.** Erkeklerde PCT‘nin yaşa göre dağılım grafiği

**Şekil 33.** PDW’nin yaşa göre dağılım grafiği





**KISALTMALAR**

- EPTRV: Referans Değerler Teorisi Uzman Paneli  
ICSH: Hematoloji Standardizasyonu Uluslararası Konseyi  
IFCC: Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu  
IFCC-LM: Laboratuvar Tıbbı Alt Komisyonu  
C-RIDL: Referans Aralıkları ve Sınırları Karar Komitesi  
CLSI: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü  
RCV: Referans Değişim Değeri  
CVa: Analitik Değişkenlik  
CVi: Bireysel Değişkenlik  
HBYS: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi  
LBYS: Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi  
RMSE: Karekök Ortalama Hatası  
IQR: Çeyrek Değerler Genişliği  
LAVE: Gizli Anormal Değer Dışlama  
GLU: Glukoz  
TRG: Triglisericid  
HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol  
LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein-Kolesterol  
Na: Sodyum  
K: Potasyum  
Cl: Klor  
CRE: Kreatinin  
ALP: Alkalen fosfataz  
K-S: Kolmogorov Smirnov  
IUPAC: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği  
Fe: Demir  
UIBC: Demir Bağlama Kapasitesi  
FER: Ferritin

HBV: Hepatit B Virüs

HCV: Hepatit C Virüs

HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

WBC: Beyaz küre

Hb: Hemoglobin

PLT: Trombosit

RBC: Eritrosit

HCT: Hematokrit

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobin

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi

NE%: Nötrofil yüzdesi

NE#: Nötrofil sayısı

LY%: Lenfosit yüzdesi

LY#: Lenfosit sayısı

MO%: Monosit yüzdesi

MO#: Monosit sayısı

BA%: Bazofil yüzdesi

BA#: Bazofil sayısı

EO%: Eozonofil yüzdesi

EO#: Eozonofil sayısı

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği

PCT: Plateletcrit

VCS: Hacim-iletkenlik-Işıma

Med-Calc: Tıbbi Hesaplayıcı

CV: Varyasyon Katsayısı

SD: Standart Sapma

V: İstatiksel olarak anlamlı fark vardır. ( $p < 0.05$ )

Y: İstatiksel olarak anlamlı fark yoktur. ( $p > 0.05$ )

S: Student t testi

M: Mann Whitney U testi

K: Kadın

E: Erkek

E (s+): Sigara içen erkek

E (s-): Sigara içmeyen erkek



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik laboratuvarlarda yapılan ölçümler hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde kullanılır. Laboratuvarlarda ölçülen değerlerin referans değerlerle karşılaştırılması tıbbi karar sürecinde belirleyicidir. Klinisyen hastası hakkında yorum yaparken anamnezi, fizik muayene bulgularını ve diğer tetkik sonuçlarını elindeki referanslarla karşılaştırır. Böylece elindeki bulguların referanslarla uygunluğuna, uymuyorsa bilinen bir hastalığın tanımıyla uyum gösterip göstermediğine bakarak tanı koyabilir. Fizyolojik olan iyi ve doğru bilirse patolojik olana tanı koymak kolaylaşır. Yani sağlığın tanımından sonra hastalığın tanımı gerekir. İnsanları farklı yaş, kilo, ırk, cinsiyet, boy vb. özelliklerinden dolayı ortak tanımlara sığdırmak zordur. Bu amaçla toplumun çeşitli kesimlerini (yaş, cinsiyet, ırk, gebelik v.b.) temsil edebilecek referans aralıkları belirlemek fikri oluşmuştur. Yıllar boyu pek çok araştırmacının katkısıyla günümüzdeki haline gelmiştir (1).

“Referans aralığı” kavramı, laboratuvar testlerinin değerlendirilmesinde kullanılan temel bir araçtır. Günümüz laboratuvarlarında genellikle referans aralık olarak üreticinin reaktif prospektüslerindeki referans aralıkları kullanılmaktadır. Her laboratuvar hizmet verdiği toplumun kendi referans aralıklarını belirlemeli ve uygulamalıdır. Ancak, laboratuvarların kendi referans aralıklarını belirlemesi yüksek maliyet ve yoğun emek gerektirir.

Bu çalışmanın amacı;

- a) Laboratuvarımıza ve bölgemize ait tam kan sayımı testlerindeki parametrelerin referans değerlerini elde etmek,
- b) Bu verileri mevcut literatür ile karşılaştırmak, analitlerin düzeylerinde bölgesel farklılıkları araştırmak, eğer farklılıklar varsa bunların diyet, coğrafya, genetik v.b. ne gibi faktörlerden kaynaklanabileceğini tartışmaya açmak,
- c) Elde edeceğimiz verilerin laboratuvarımızda referans değerler olarak kullanılmasıyla üniversitemiz bünyesinde sunulan teşhis ve tedavi hizmetlerinin kalitesine katkıda bulunabilmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Referans değer kavramı başlığı altında pek çok tanımlamalar bulunur. Bu nedenle konunun daha kolay anlaşılması için terminolojiye kısaca değinilmesi fayda sağlayacaktır.

### 2.1. Tanım ve Terminoloji

Başlangıçta hasta sonuçlarının karşılaştırılmasında kullanılan değerler için “normal değer” kavramı kullanılmaktaydı. Normalin ne olduğu sorusu uzun yıllar araştırmacıları düşündürmüştür. “Referans değer” kavramı, “normal değer” yerine 1980’li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. “Referans değerler” belirli bir nicelik için tanımlanmış bir bireyde veya grupta gözlenen veya ölçülen değerlerdir (2). “Normal değer” tanımının eksik kalmasının nedeni referans değerlerin yalnızca sağlıklı bireylerden elde edilmemesinden kaynaklanmaktadır.

Çeşitli hastalık gruplarından elde edilen değerler de tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesinde önemlidir. Referans değer teriminin önüne değerlerin hangi gruptan elde edildiğini gösteren bir sıfat eklenmelidir. Eklenmediği durumda referans değerlerin sağlıklı gruba ait olduğunu gösterir (3).

Wilding ve Siest, 1976 yılında referans aralıkla ilgili tanımlamalar yapmışlardır (1). Buna göre, referans bireylerden oluşan topluluktan bir referans örnek grubu seçilir. Bu gruptan referans değerler saptanır. Saptanan referans değerlerden referans dağılım oluşur ve bu dağılımdan referans sınırlar hesaplanır. Bu sınırlar da referans aralıkları tanımlar.

Referans sınırları: Referans dağılımından hesaplanan referans aralığının sınırlarını belirleyen değerlerdir (3).

Alt ve üst referans sınırı: Bir analitin referans aralığı referans grubun değerlerinin merkezi % 95’ini oluşturan istatistiksel değer aralığıdır. Bu aralıktaki % 2,5 değerine “alt referans sınırı” ve % 97,5 değerine “üst referans sınırı” denir (3).

Referans birey: Sağlık durumunun iyi bir şekilde tanımlandığı ve iyi tanımlanmış kriterlerle seçilmiş, test sonuçları referans değer olarak kullanılabilen bireydir (3).

Referans değeri: Referans bireyde gözlenen veya ölçülen sayısal değerdir (3).

Gözlenen değer (Hasta laboratuvar test sonucu): Bir bireyin (hasta veya sağlıklı) gözlem ve ölçümle belirlenen, tıbbi karar vermek için kullanılan sayısal değeridir (4).

Referans toplumu: Tüm referans bireyleri kapsayan topluluktur (5).

Referans örnek grubu: Referans toplumu temsil edecek sayıda seçilen referans bireyler topluluğudur (5).

Referans dağılımı: Referans bireylerden elde edilen değerlerin dağılımıdır.

Klinik karar sınırı: Tedavide klinik kılavuz olarak kullanılan, sağlıklı bireylerle birlikte ilgili hastalığın tanısını almış kişilerin sonuçlarının da incelenmesiyle elde edilen ya da bilimsel çalışmaların sonucu doğrultusunda belirlenen sınırlardır (2).

Referans sınır ile klinik karar sınırı arasındaki farklardan biri, referans sınırlarında ideal olan her laboratuvarın kendi sınırlarını belirleyip kullanmasıyken, klinik karar sınırlarında klinisyenin ulusal veya uluslararası olan değerleri kullanmayı tercih etmesidir (2). Referans aralık yerine klinik karar sınırlarının kullanıldığı parametrelere örnek olarak HbA1c, glukoz ve kolesterol verilebilir.

## 2.2. Tarihçe

Pek çok araştırmacının çalışmalarıyla zenginleşen referans aralık çalışmalarındaki önemli gelişmeler şöyle özetlenebilir.

1969'da Grasbeck ve Saris referans aralık kavramını ilk kez "İyi karakterize edilmiş katılımcıların kan analit konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar" olarak tanımlayıp, normal değerlerin yerine kullanımını önerdiler (6).

Referans değerler teorisi, 1972 yılında T.P. Whitehead başkanlığında, Grasbeck, G. Siest, G. Z. Williams ve P. Wilding'in katılımıyla gerçekleşen Expert Panel on Theory of Reference Values (EPTRV) panelinde referans değerlerin tanımlamaları, prensip ve prosedürleri ortaya koyularak oluşturuldu (1).

1987 yılında, Standing Committee on Reference Values of the International Council for Standardization in Hematology (ICSH) ve International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)'nin toplantılarından elde edilen bulgular bir dizi makale olarak yayınlandı (7-12).

Klinisyenler, 1990'lı yıllarda referans aralık kavramını daha iyi benimseyip yaygın olarak kullanmaya başladılar. Bu dönemde referans aralıklar tüm laboratuvarlar tarafından pahalı ve zahmetli yöntemlerle uygulanabilirliği az olarak elde ediliyordu. Uygulanabilirliğin artırılması için referans değer elde edilme prosedürlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardı (1).

2005 yılında IFCC'nin laboratuvar tıbbı alt komisyonu (IFCC-LM) Ceriotti, Boyd, Henny, Kairisto, Klein ve Queralto'dan oluşan "Referans aralıkları ve sınırları karar komitesini" (C-RIDL) oluşturdu (1).

Bu komitenin aynı zamanda Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) tarafından oluşturulan çalışma grubuyla birleşmesiyle XIX. Uluslararası IFCC-LM Kongresinde CLSI ve IFCC-LM'nin birleşik çalışma grubu oluşturuldu. Bu birleşmiş grubun amacı, 1995'te yayınlanan ve 2000 yılında yeniden düzenlenen CLSI C28-A kılavuzunu güncellemektir. Bu doğrultuda 2008 yılında C28-A3 "Klinik Laboratuvarlarda Referans Aralıkların Tanımlanması, Tespiti ve Verifikasyonu" kılavuzu güncellenerek yayınlandı. Bu kılavuzun diğerlerinden farkı robust metodu (120'nin altında referans bireyle de aralık belirlemeyi sağlar), referans aralık transferi, referans aralık verifikasyonu ve çok merkezli referans aralık çalışmalarının yer almasıdır (1).

Laboratuvarların kendi referans aralıklarını oluşturmaktan kurtulması için ortak veya çok merkezli referans aralıkların belirlenmesi önerildi. Bu öneri için günümüzde çalışmalar devam etmektedir (13).

2011'de C-RIDL, Ichihara başkanlığında Armbruster D, Barth J, Klee G, Özarda Y, Pekelharing M ile çok merkezli çalışmalar yapılarak ülkelere özgü referans aralık saptanmasının amaçlandığı çalışmalar devam etmektedir (14). 2014'te Özarda Y ve arkadaşları tarafından ülkemize özgü biyokimya parametrelerinin referans aralıkları belirlendi (15). Son yıllarda referans aralık konusunda tıbbi literatür sürekli gelişmektedir (1).

Günümüzde referans aralık çalışmalarının güncel oluşunun birçok nedeni vardır. Bunlar; genellikle beyaz kökenli nüfus için belirlenen referans aralıklarının kullanılması ve birçok laboratuvarın hizmet verdiği çeşitli nüfus grupları için uygun olmaması, kullanıma giren her biyobelirteç için referans aralıklarına ihtiyaç duyulması, mevcut referans aralıklarının yıllar

öncesinin metodlarıyla belirlenmesinden dolayı doğrulanması veya onaylanmasının gerekliliğidir (16).

### 2.3. Referans Değer Çeşitleri

Referans değer çeşitleri belirlendiği kaynağa göre bireye ait ve toplumdan köken alan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

#### 2.3.1. Bireye ait referans aralıklar

Sağlıklı bir bireyin farklı zamanlardaki ölçümleri farklı sonuçlar verebilir. Bunun 3 temel nedeni vardır (2):

- 1) Kişinin biyolojik varyasyonu,
- 2) Preanalitik varyasyon,
- 3) Analitik varyasyon

Bazı testlerin birey içi değişkenliği oldukça azdır. Böyle testlerde kişinin farklı zamanlarda yapılan iki ölçümü arasında belirgin bir fark olsa da, her iki ölçüm de toplumdan belirlenen referans aralığa göre “referans sınırlar içinde” kalabilir ve gözden kaçırılabilir.

Referans aralıklar toplumun %95’ini kapsadığından referans aralıkların dışında kalan sonuçların değerlendirilmesinde sağlıklı olan bireylerin de varlığı unutulmamalıdır.

Reference Change Value (RCV): Aynı bireyin farklı zamanlardaki ölçüm değerleri arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını saptayan değerdir (17).

Bu değer,

$RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$  formülüyle hesaplanır. Burada Z,  $p < 0,05$  için 1,96’dir. (CVa: analitik değişkenlik, CVi: bireysel değişkenlik) (18,19).

#### 2.3.2. Toplumdan köken alan referans aralıklar

Toplumdan belirlenen referans aralıklar, hedef toplumdan seçilen referans bireylerden saptanan verilerle oluşturulur.



## 2.4. Referans Bireylerin Seçimi

Referans birey seçimi önemlidir. Hedeflenen referans grubu oluşturacak kişiler seçilmelidir. Bunun için 3 farklı sınıflama vardır. Bunlar; direkt-indirekt, rastgele-rastgele olmayan ve priori (test öncesi) - posteriori (test sonrası) yöntemleridir (8).

### 2.4.1. Referans Birey Seçim Yöntemleri

Referans birey seçiminde kullanılan yöntemler aşağıda tanımlandı (3,8).

- a) Direkt örnekleme: Kişiler tanımlanan kriterlere göre toplumdaki seçilir.
- b) İndirekt örnekleme: Veri tabanından kişilerin test sonuçlarının belirli kurallara uygun bir şekilde seçilmesidir.
- c) Rastgele örnekleme: Her kişiye eşit seçilme olasılığı veren bir yöntemdir.
- d) Rastgele olmayan örnekleme: Kişilerin seçiminde belirli kriterlerin uygulanmasıyla her kişiye eşit olmayan seçilme olasılığı veren yöntemdir.
- e) Test öncesi (priori) örnekleme: Önceden belirlenen kriterlere uygun bireylerin toplumdaki seçilmesidir.
- f) Test sonrası (posteriori) örnekleme: Veri tabanından tanımlanmış kriterlere uygun kişilerin sonuçlarının seçildiği indirekt yöntemdir.

Kriterlere uygunluğa dikkat edildiğinde hem test öncesi yöntemle hem de test sonrası yöntemle güvenilir referans aralıklar belirlemek mümkündür. Örnek sayısının az olduğu çalışmalarda özellikle test öncesi yöntem iyi sonuç verir (2). IFCC'nin önerisi, direkt ve test öncesi yolla seçilen en az 120 numunenin non-parametrik yolla değerlendirilmesidir (4,5).

Test öncesi yöntemle referans aralık tespitinde önerilen basamaklar aşağıdaki gibidir (4,8):

- a) Sonuçların etkilenebileceği analiz öncesi, analitik ve biyolojik faktörler iyi tanımlanmalı ve kayıt altına alınmalıdır.
- b) Referans birey, dahil etme, dışlama ve gruplandırma kriterleri ile tanımlanmalıdır.
- c) Uygun olan referans birey sayısı belirlenmelidir.
- d) Numunelerin alınması, hazırlanması ve saklanması için oluşturulan prosedürler standardize edilmelidir.
- e) Ölçümler analitik kalitenin kontrol edildiği ve kanıtlanabildiği bir laboratuvarında yapılmalıdır.
- f) Bulunan veriler değerlendirilerek uygun yöntemlerle analiz edilmelidir.

## 2.4.2. Referans Birey Seçim Kriterleri

Referans aralığı belirlenmeye çalışılan referans topluluğa ait referans bireyin çok iyi tanımlanmış olması ve sadece bu tanımlamaya uygun bireylerin referans birey olarak çalışmaya dahil edilmesi oldukça önemlidir. Bu tanımlamalar dışlama ve dahil edilme kriterlerini oluşturur. Her topluluğun dışlama kriterleri o topluluğun özelliklerine göre oluşturulmalıdır. Topluluğa özel farklı biyolojik varyasyon sebepleri varsa bunlar da dışlama kriterleri belirlenirken dikkate alınmalıdır. Dışlama kriterlerine örnek olarak aşağıdakiler verilmiştir (2,8):

Açlık-Tokluk

Çevresel faktörler

Genetik Faktörler

Obezite

Hipertansiyon

Alkol tüketimi

Sigara tüketimi

Ağır egzersiz

Stres

Gebelik

Emzirme

Mesleki faktörler

Yakın zamanda geçirilen cerrahi operasyon,

Yakın zamanda geçirilen hastalık

Yakın zamanda hastanede yatma öyküsü

Yakın zamanda kan transfüzyonu yapılması

Kan transfüzyon donörü olması

İlaçlar (Oral kontraseptifler, vitaminler, bitkisel kaynaklı destek ürünleri, ağrı kesiciler, çeşitli ilaç kötüye kullanımları v.b.)

## Alt gruplara ayırma (partition) kriterleri

Referans bireyler kendi içinde alt gruplara ayrılarak daha homojen gruplar oluşturulabilir. Ayırmada kullanılacak kriterler aşağıda sıralanmıştır (2,5,8):

Yaş

Cinsiyet

Açlık-tokluk

Beslenme özellikleri

Coğrafi bölge

Egzersiz

Gebelik dönemi

İrk

Kan alımı sırasındaki duruş

Kan grubu

Menstruel siklusun dönemi

Sigara kullanımı

Sirkadiyen değişiklikler

Alt gruplar en çok cinsiyet ve yaşa göre belirlenmektedir. Bazen yaş gruplarını infant, çocuk, ergen, erişkin ve geriatric gibi ayrıştırarak kullanmak daha uygun olabilir (2).

### 2.4.3. Referans Bireylerin Seçimi

Referans bireyler, anket yöntemiyle daha önceden belirlenen dışlama, dahil etme ve ayırma kriterleri kullanılarak gönüllüler içerisinde seçilir.

Çalışmanın tüm aşamalarında olduğu gibi anketlerde de kişisel bilgilerinin gizliliğine dikkat edilmelidir. Ayrıca kişilerin iletişim bilgileri de alınmalıdır. Gönüllülerden sözlü ve yazılı olarak aydınlatılmış onam alınmalıdır. Ulusal ve uluslararası etik kurallara uyum gösterilmelidir (5).

#### 2.4.3.1. İndirekt Yöntem

Referans aralık tespitinin masraflı ve zahmetli olmasıyla birlikte sağlıklı bireyler ile yapılması tercihi laboratuvarların önündeki bir zorluktur. Ayrıca geriatrik, pediatrik yaş grupları gibi bazı özel yaş gruplarının referans aralıklarının belirlenmesinde sınırlamalar olabilmektedir.

Günümüzde hastaneye başvuranların tüm test sonuçları, yaş, tanı v.b. pek çok bilgileri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi (LBYS) üzerinde dijital olarak depolanmaktadır. Hoffmann 1963 yılında hastane verilerinin içerisinde normal değerlerin de bulunabileceğini öne sürdü (20,21). 1967 yılında Bhattacharya'nın indirekt referans aralık yöntemi, hastaneye başvuranların çoğunluğunun aslında normal değerlere sahip olabileceği fikrine dayanmaktadır (22). Buna göre verilerin daha yoğun toplandığı bölgenin normal dağılıma uyduğu düşünülmektedir. Bu yöntem ucuz ve basittir ancak sağlıklı olmayan bireylerin çalışma dışı tutulmasına özen gösterilmelidir. Kadın doğum, onkoloji, ortopedi gibi dal hastanelerinde bu yöntemle hasta verilerinden belirlenecek referans aralıkları hastaneler arasında anlamlı fark gösterebilir (20).

Toplam verilerden dışlama ve ayırma kriterleri uygulanarak elde edilen verilere istatistiksel yöntemler kullanılarak referans aralık hesaplanır (5). Bazı bilgisayar programlarıyla indirekt referans aralığı tespiti yapılabilir (23).

#### 2.4.3.2. Direkt Yöntem

Ayrıntılı bir şekilde çalışmanın tüm basamakları için gerekli hazırlıklar yapılır. Araştırılacak referans topluluk ve analitlerin özellikleri araştırılır. Analiz öncesindeki ve analiz esnasındaki değişkenler saptanır ve standardize edilir. Referans bireyi tanımlayan, dışlama, dahil etme ve ayırma kriterleri kullanılarak anket hazırlanır. Analiz sonrası kullanılacak olan istatistik yöntem belirlenerek çalışmanın referans kişi sayısı planlanır. Çalışma için ekipman ve mali kaynak temin edilerek gereken izinler alınır. Numuneler çalışma prosedürüne uygun olarak alınır. Analiz esnasında kalite kontroller yapılarak analitik değişkenler kontrol edilir.

Alınan verilerden alt grupların varlığı ve uç değerler araştırılır. Referans aralıklar, kişi sayısı ve verilerin dağılımına göre hesaplanır. Daha sonra güven aralıkları hesaplanır.

## 2.5. Numunelerin Toplanması

Referans aralıklarının genişliğini etkileyebilecek, birey içi ve bireyler arası biyolojik değişkenler, preanalitik değişkenler, ölçüm sistemindeki analitik değişkenler standardize edilmelidirler (4). Araştırılacak referans topluluğu ve analitleri etkileyen analiz öncesi faktörler saptanıp standardize edilmelidir. Referans bireyler, anket yöntemiyle daha önceden belirlenen dışlama, dahil etme ve ayırma kriterleri kullanılarak gönüllüler içerisinde seçilir. Örnek alım koşulları önceden belirlenmelidir ve çalışmaya alınan tüm bireylerden aynı koşullarda örnek alınmalıdır. Böylece analiz öncesi değişkenlerin sonuçlar üzerindeki etkisi en aza indirgenmiş olur.

Örnek alınmadan önceki istirahat pozisyonu ve süresi, alım esnasındaki duruş alındığı zaman ve bölge (ön kol, scalp vb.), örnek tipi (venöz, arteriyel, peritoneal mayi vb.), örneğin alınacağı tüp tipi (jelli, heparinli vb.), alım şekli (kateter, holder, enjektör), turnike süresi, örnek alındıktan sonra bekleme süresi, beklediği ortamın sıcaklığı, eğer santrifüj edilecekse; santrifüjün tipi, süresi, santrifüj kuvveti (relative centrifugal force), santrifüj sonrası hemen analiz edilmeyecekse; saklama koşulları ve süresi belirlenir ve tüm gönüllülere aynı işlemler uygulanır.

## 2.6. Numunelerin Analiz Edilmesi

Ölçüm yöntemlerinin analitik değişkenliklerinden referans aralıklar etkilenir. Bu yüzden referans aralık ölçümü yapan laboratuvarın analitik geçerliliğini ispatlaması gerekmektedir. Reaktifler, kalibratörler gibi analitik performansı etkileyebilecek tüm faktörler kontrol edilmelidir. Reaktif lotlarının ve laboratuvar çalışanlarının değişkenliği de kontrol altında olmalıdır. Ölçüm günlere bölünmeli, kalite kontrol materyali kullanılmalı, günler arası değişkenlik de çalışma sonuçlarına yansımalıdır (5).

## 2.7. Referans Aralıklarının Hesaplanması

Öncelikle verilerin dağılım grafiği incelenerek, normal dağılıma uygunluğu tespit edilir. Normal dağılıma uyan veriler parametrik, normal dağılıma uymayan veriler nonparametrik olarak değerlendirilir (11). Biyolojik analitlerin dağılımı genellikle normal dağılıma uymamaktadır. Bundan dolayı genellikle nonparametrik yöntem tercih edilir. Normal dağılıma uymayan veriler logaritmik transformasyon kullanılarak parametrik yöntemle

hesaplanabilir (4). CLSI ve IFCC, nonparametrik yöntemi önermektedir. Ayrıca 2008’de bu konseyler az sayıda örnek varlığında Robust (24) ve Bootstrap (8,17,25-27) yöntemlerinin kullanılabileceğini bildirmişlerdir (2,5).

#### 2.7.1. Referans değer için gereken minimum ve maksimum kişi sayısı

2,5 ve 97,5 persentilleri tanımlayabilmek için minimum 40 veri gerekir (11). Parametrik veya nonparametrik yöntemin %90 güven aralığında uygulanabilmesi için en az 120 veri sayısı gerekir (4,11,28). Güven aralığının yüzdesi arttıkça bu sayı artar. Farklı referans aralık ihtiyacı olan alt grupların varlığında araştırılacak her grup için de en az 120 verinin olması önerilmiştir (5). Referans aralıklarının %99 güven aralığıyla hesaplanması için yaklaşık 200 veriye ihtiyaç vardır (29). Referans birey sayısı ne kadar fazla ise güven aralığı o kadar dardır ve hesaplanan referans aralık da o kadar güvenilirdir (11).

120’nin altındaki veri sayılarında Robust (30) ve Bootstrap (31) yöntemleri ile referans aralık hesaplanabilir (2).

Robust yöntemi, parametrik yöntemle benzerliğine rağmen, Robust yöntemi konum ve yayılımı kullanırken, parametrik yöntem ortalama ve standart deviasyonu (SD) kullanır (2). Horn ve arkadaşlarının çalışmalarına göre robust yöntemi düşük numune sayılarında parametrik ve nonparametrik yöntemlere göre daha güvenilir referans aralık hesaplamasına olanak vermektedir (32).

Bootstrap yöntemine göre ‘n’ sayıdaki veriden ‘m’ sayıda veri rastgele çekilerek (aynı veri birden çok seçilebilir) oluşturulan ‘m’ sayıdaki yeni grubun referans aralıkları hesaplanır. Bu şekilde olan örnekleme işlemi 500 kez gibi çok defa tekrarlanabilir (2).

Root Mean Squared Error (RMSE ): Referans aralık hesaplama yöntemlerinin hata, hassasiyet derecelendirilmesinde ve performanslarının değerlendirilmesinde kullanılır. Coşkun ve arkadaşları, az örnek sayılarında 120 örneklilikli nonparametrik yöntemle çok yakın referans ve güven aralıklarını hafif bir presizyon kaybı ile hesaplanabileceğini bildirmişlerdir (33). 120’den az veri sayısında %90 güven aralığı Bootstrap metoduna göre hesaplanabilir (31). Hawkins ve Badrick, referans aralık belirlenirken hesaplanacak referans aralığın kalitesine katkı sağlamayacağı en üst veri sayısının saptanması için bir formül önermiştir (34).

### 2.7.2. Uç Değerlerin Tespiti

Uç değerler, dağılım simetrik olduğunda  $\pm aSD$  sınırının dışında kalan değerlerdir ve referans aralık hesaplamasına dahil edilmezler. “a” değeri 3 veya üzeri bir değer olarak belirlenmelidir aksi halde uç değerler atıldığı sürece veri sayısı çok düşer ve toplumu yansıtmayabilir. Ayrıca normal dağılımlı verilerin uç değerlerinin belirlenmesinde, Healy, Smirnov, Ichihara ve Kawai yöntemleri de kullanılabilir (25).

Dixon D/R kuralı:

En çok kullanılan yöntemlerden biridir.

D: Uç değer olup olmadığı araştırılan değer kendinden bir önceki değerle arasındaki farktır.

R: Tüm verilerin (dışlanması araştırılanlarda dahil) en küçüğü ile en büyüğü arasındaki farktır.

$D/R > 0.33$  ise araştırılan değer uç değer olarak kabul edilir ve çıkarılır. Bu işlemden sonra veri dağılımı yenilenerek uç değerlerin varlığı tekrar incelenmelidir (25,35).

Horn Algoritmi (Tukey metodu):

Normal dağılıma uymayan verilerde transformasyona gereksinim vardır ve bu veriler Box-Cox transformasyonu gibi Power transformasyon ailesinden uygun bir transformasyon kullanılarak parametrik hale getirilir. Daha sonra inter quartil range (IQR ) Tukey-Robust (36) istatistiğiyle hesaplanır.

$$Q3-Q1=IQR$$

Burada Q3: 75. persentili, Q1: 25. persentili gösterir.

$$\text{Alt limitin uç değer sınırı} = Q1 - 1,5 \times IQR$$

$$\text{Üst limitin uç değer sınırı} = Q3 + 1,5 \times IQR$$

Bu sınırların dışında kalan değerler uç değer olarak atılır ve veriler tekrar transforme edilir.

Solberg ve Lahti, Tukey metodunu denedikleri bir çalışmada verilerin dağılım tipine ve uç değerlerin yerine bağlı olarak sonuçların çok fazla değişkenlik gösterdiğini saptadılar ve uç değer atılımı üzerinde hala çalışılması gerektiğini belirttiler (37) .

### Latent Abnormal Value Exclusion (LAVE) Yöntemi:

Uç değerlerin çok değişkenli bir yaklaşımla değerlendirilmesini tavsiye eder. LAVE yönteminde metabolik sendrom, diabet veya anemi gibi sık görülen hastalıkların tanısında kullanılan GLU, TRG, HDL-K, LDL-K, Hemogloblin gibi bazı test sonuçlarının dışlama kriteri olarak kullanılması önerilmektedir. Na, K, Cl, CRE, ALP, Üre gibi sağlıklı bireylerde anormal sonuçların sık görülmediği parametreler önerilen listede yer almamaktadır (25).

### 2.7.3. Alt gruplara ayırma kararı

Veri sayısı ve çalışma planı alt grupların varlığı dikkate alınarak belirlenmelidir. Alt gruplara ayırma kararı verilirken klinikte sağlayacağı yarar düşünülmelidir (2).

#### Parametrik Yöntem:

Student's t testi ile iki alt grup ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığına bakılırken, nested ANOVA testi ile çok sayıda alt grup ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığına bakılabilir (25).

#### Nonparametrik Yöntem:

Sinton, Crowley ve Bryant alt grupların ortalamalarının farkına bakılmasını önermişlerdir. Bu farkın tüm gruptan elde edilen aralığın  $\frac{1}{4}$ 'ünden fazla olduğu durumda alt gruplar birleştirilmez (38).

İki alt grup arasındaki fark araştırılıyorsa, Harris ve Boyd yöntemi kullanılabilir (25). Ayırma kararı, alt grupların ortalamaları arasındaki fark ve standart sapmaları değerlendirilerek verilir (27,39). Örneğin, kadın ve erkek için farklı aralıkların hesaplanmasının gerekliliği araştırılıyorsa her iki grubun ortalamaları ( $X_1$ ,  $X_2$ ) standart sapmaları ( $S_1, S_2$ ) ve kişi ( $n_1, n_2$ ) sayıları alınır. Bu veriler Harris-Boyd denklemine yerleştirilerek z değeri hesaplanır.



Ayırma kararı hesaplanan z değerinin kritik değer ile karşılaştırılmasıyla verilir (39).

$$Z_{\text{Hesaplanan}} = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad \text{ve} \quad Z_{\text{kritik}} = 3,0 \times \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{240}}$$

$Z_{\text{hesaplanan}} > Z_{\text{kritik}}$  ise iki alt grup arasında fark vardır ve alt grupların referans aralığı ayrı ayrı hesaplanmalıdır.

Lahti yöntemi ile ayırma kararı, alt grupların referans aralığının alt ve üst limiti dışında kalan yüzdeleri hesaplanarak verilir (40,41). Bu yöntem, alt grup sayısı fazla ve veri sayısı az olan çalışmalarda tercih edilmemelidir. Standart sapma değeri büyük olan alt grup küçük olan alt grupla karşılaştırıldığında standart sapma değeri küçük olana göre 1,5 kat büyükse alt gruplar ayrı ayrı hesaplanır (25).

Fraser yöntemine göre ayırım kararı, standart sapma cinsinden ifade edilen biyolojik değişkenliğin büyüklüğüne göre verilir (25,42).

İchihara yönteminde, değişkenler araştırılırken standart sapmadan elde edilen veriler kullanılır. Normal olmayan dağılımlara logaritmik transformasyon uygulanmalıdır (25). Mann Whitney U testi ile iki alt grup ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığına bakılırken, Kruskal Wallis testi ile çok sayıda alt grup ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığına bakılabilir (4,25).

#### 2.7.4. Referans Değerlerin Sınırlarının Belirlenmesi

Parametrik Yöntem:

Simetrik dağılımdan dolayı aşağıdaki formüllerle hesaplanır (2).

Alt sınır = (Aritmetik Ortalama) - (1,96 SD)

Üst sınır = (Aritmetik Ortalama) + (1,96 SD)

Nonparametrik Yöntem (4,24,30):

Alt sınırın sıra numarası = 0,025 (n+1)

Üst sınırın sıra numarası = 0,975 (n+1)

Ayrıca alt ve üst sınırların saptanması için  $0,025n+0,5$  ve  $0,975n+0,5$  şeklinde bir alternatif formül önerilmiştir (4,31). Linnet, bu formülün 120'nin altındaki veri sayılarında bootstrap yöntemiyle birlikte kullanılmasının daha iyi sonuç verdiğini belirtmiştir (31).

#### 2.7.5. Güven Aralıkları

Güven aralıkları, 120 ve üzeri kişi sayısına ulaşamadığında elde edilen referans aralığın belirsizliğinin saptanmasında yararlıdır (43).

Güven aralıkları; veri sayısı az olduğunda anlamlı referans aralık elde etmek için kullanılabilir gibi, veri sayısı fazla olduğunda referans aralığının hassasiyeti hakkında fikir verir. Nonparametrik veya parametrik olarak hesaplanabilir. The International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) ve IFCC güven aralığının nonparametrik yöntemle hesaplanmasını önermişlerdir (43).

Nonparametrik yöntemde, IFCC'nin ilgili tablolarında bulunan değerlerden güven aralığını belirleyen sıra numaraları hesaplanabilir (4).

#### 2.8. Diğer referans aralık hesaplama yöntemleri

Yöntem veya cihaz değiştiğinde mevcut referans aralığının transferine gidilebilir. Özellikle pediatrik yaş grupları gibi referans kişi sayısının kısıtlı olduğu durumlarda farklı bir laboratuvarında belirlenen referans aralığının transfer edilerek kullanımı kolaylık sağlar. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, her iki laboratuvarın hizmet verdiği toplumun etnik, sosyal ve çevresel faktörler bakımından benzer özellikte olmasıdır. Benzerlik saptansa bile transfer işlemi için pek çok analitik prosedür gerekir (2).

Referans aralıklarının belirlenmediği durumlarda mevcut olan referans aralığın hedef topluma uygunluğunun denetlendiği verifikasyon çalışmaları yapılabilir (4). CLSI, seçilen 20 referans birey sonuçlarından en fazla 2 tanesi transfer edilecek referans aralığın dışında kalması durumunda transfer işleminin yapılabilirliğini önermektedir (2).

### 3. MATERYAL VE METOD

IFCC ve CLSI'nin tavsiyesi doğrultusunda analiz öncesi, analiz sırası ve analiz sonrası faktörlerin standardizasyonu için gerekli işlemler oluşturularak dikkatli bir şekilde bunlara uyuldu.

#### 3.1. Analitlerin seçilmesi

Referans aralık belirlenmesi masraf gerektiren zor bir süreçtir. Laboratuvarımızda hemogram parametrelerinin referans aralığını hesaplamak için referans bireylerin demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin test sonuçları da değerlendirmeye alındı. Hemogram parametrelerinde saptanabilecek olası düşük değerlerin referans aralık belirlemede kullanılıp kullanılmayacağı kararına bu testlere göre karar verildi. Örneğin; hemoglobin değeri düşük olan gönüllünün eş zamanlı olarak demir ve ferritin değerlerinde düşüklük ve demir bağlama kapasitelerinde artış saptanırsa bu kişiler demir eksikliği anemisi ile uyumlu düşünülerek çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma için gönüllülerden birer adet biyokimya ve hemogram tüplerine kan alındı.

#### 3.2. Adayların seçilmesi

18-69 yaş aralığında olan 342 sağlıklı gönüllüye anket (Bkz. Ek-1) yapılarak çalışma için uygun olup olmadıkları araştırıldı. Yaş grupları incelendiğinde; 18-29 yaş arası 37 bayan, 34 erkek, 30-39 yaş arası 36 bayan, 37 erkek, 40-49 yaş arası 37 bayan, 39 erkek, 50-59 yaş arası 34 bayan, 37 erkek, 60-69 yaş arası ise 22 bayan, 29 erkek referans birey mevcuttu.

Anket yöntemiyle çalışmaya katılan kişilerin araştırılacak parametrelerini etkileyebilecek ilaç kullanımı, egzersiz, hastalık, diyet gibi durumların varlığı sorgulandı.

Çalışmaya insülin ya da oral ilaçla tedavi edilen şeker hastalığı olanlar, kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı olanlar, ciddi hastalığı gösteren kan sonucu olanlar, son 4 hafta içinde hastanede yatanlar, son 3 ay içinde kan bağışında bulunanlar, HBV, HCV, HIV taşıyıcılığı olanlar, hamile olanlar ya da 1 yaş altı çocuğu olanlar ve son 3 ay içinde bir araştırma ürünü

ile ilgili araştırmaya katılanlar dahil edilmedi. Bunun dışında her gün ilaç kullananların hangi ilacı kullandıkları, vejeteryan olup olmadıkları, özel bir diyet uygulayıp uygulamadıkları ve ailede kalıtsal hastalıkların varlığı sorgulandı.

Yüksek tansiyon varlığı, doktor kontrolünde olup olmadıkları, herhangi bir nedenle önerilmiş diyet hapı, mide ilacı, antiasit ya da alerji ilacı kullanıp kullanmadıkları, kullanılıyorsa neyi kullandıkları not edildi.

Çalışmaya katılan 342 kişinin yaş gruplarının dağılımındaki dengeye önem verildi.

### 3.3. Etik konular

Çalışmamız KTÜ Tıp Fakültesi Etik kurulundan (Etik kurul no: 2014/162) onaylandı. Çalışmaya katılan gönüllüler çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek onamları alındı (Bkz. Ek-2).

### 3.4. Numunelerin kabul ve saklanması

Gönüllülerden onam alınıp, anket uygulanarak çalışma için uygun bulunanlara 10-12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00-10:00 arası, 15-20 dakikalık oturarak istirahat sonrası n koldan turnike kan alım bölgesinden 5-10 cm yukarıya uygulanarak, turnike süresi 1 dakikayı geçmeyecek şekilde vakumlu, jelli (Becton Dickinson Vacutainer, Cat no: 367953 ) biyokimya ve hemogram (Becton Dickinson Vacutainer, Cat no: 368856) tüplerine kan örnekleri alındı. Hemogram tüpüne alınan numuneler aynı günde, kan alımını takiben 1 saatlik süre içinde çalışıldı. Biyokimya tüpüne alınan numuneler pıhtılaşmaları için 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra santrifüj (Eppendorf 5810 R, soęutmalđ santrifüj, 10 dakika, 1500 g) edildi. Elde edilen serum örnekleri, 30 dakika içinde 3 ayrı godeye bölünerek -80°C derecede saklandı. Yeterli numune sayısına ulaşıldığında numuneler bir gece önce -20°C dereceye alındı ve kademeli olarak oda sıcaklığına getirilip vortekslenerek demir, demir bağlama kapasitesi ve ferritin testleri otoanalizrlerde çalışıldı.

### 3.5. Analitik sürecin değerlendirilmesi

Çalışma boyunca kullanılan kalite kontrol materyallerinin aynı lotlu oluşuna özen gösterildi.

Daha önce de belirtildiği gibi hemogram tüpüne alınan numuneler aynı gün çalışıldı. -80°C derecede saklanan serumlar yeterli örnek sayısına ulaştığında bir gece önce -20°C derecede yaklaşık 5 saat bekletildikten sonra, 5 saat de +4°C derecede bekletilerek daha sonra oda ısısına alındı. Oda ısısında da yaklaşık 2 saat bekletilip vortekslendi (Stuart Scientific Autovortex Mixer Sa2). Ependorflar, el ile 10 defa alt üst edildikten sonra otoanalizörlerde ticari reaktiflerle çalışıldı.

Hemogram örnekleri için numuneler çalışılmadan önce 3 seviye iç kalite kontrol örneği okutuldu. Serumda çalışılan testler için 5 defa 2 seviye iç kalite kontrolü okutuldu. Numunelerde hemoliz, lipemi, iktet varlığı Beckman Coulter serum indeksi kiti ile araştırıldı.

Çalışmamızda KTÜ Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında bulunan Beckman Coulter LH 780 cihazında Tam kan sayımı parametreleri [Beyaz küre sayısı (WBC), Hemoglobin (Hb), Trombosit sayısı (PLT), Eritrosit sayısı (RBC), Hematokrit (HCT), Mean corpuscular volum (MCV), Mean corpuscular hemoglobin (MCH), Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), Red cell distribution width (RDW), Mean platelet volüme (MPV), Nötrofil yüzdesi (NE%), Nötrofil sayısı (NE#), Lenfosit yüzdesi (LY%), Lenfosit sayısı (LY#), Monosit yüzdesi (MO%), Monosit sayısı (MO#), Bazofil yüzdesi (BA%), Bazofil sayısı (BA#), Eozinofil yüzdesi (EO%), Eozinofil sayısı (EO#), Platelet distribution width (PDW), Plateletcrit (PCT)] ile Beckman Coulter AU5800 cihazında demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (UIBC) ve Beckman Coulter UNICEL DXI 800 otoanalizöründe ferritin (FER) testleri çalışıldı.

Hemogram parametrelerinin ölçüm yöntemleri, alt ve üst okuma limitleri Tablo-1'de verilmiştir.

Kullanılan kalibratörler:

System Serum Calibrator (Fe, UIBC) (OE66300),

Beckman Coulter UNICEL DXI Ferritin Calibrator (33025),

Kullanılan kalite kontrol materyalleri:

Beckman Coulter Control Serum (ODC0003, ODC0004): Fe, UIBC  
 Biorad Lyphocheck® Immunassay Plus Control (Cat 371.372): FER  
 CBC Kontrol lot numaraları: (882600, 882000, 860800)

Tablo-1: Hemogram parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt ve üst okuma limitleri

Analit	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
WBC	Empedans	0.00- 900.00	10 <sup>3</sup> cells/μL
Hb	Fotometrik	0.0-99.9	g/dL
PLT	Empedans	0.00-5000	10 <sup>3</sup> cells/μL
RBC	Empedans	0.00-20.00	10 <sup>6</sup> cells/μL
HCT	Hesaplama	0.00-99.9	%
MCV	Empedans	0.0-300.00	fL
MCH	Hesaplama	0.0-99.9	pg
MCHC	Hesaplama	0.0-99.9	g/dL
RDW	Hesaplama	0.0-99.9	%
MPV	Empedans	0.0-99.9	fL
NE %	VCS	0-100	%
NE #	VCS	0.00-900.00	10 <sup>3</sup> cells/μL
LY %	VCS	0-100	%
LY#	VCS	0.00-900.00	10 <sup>3</sup> cells/μL
MO%	VCS	0-100	%
MO #	VCS	0.00-900.00	10 <sup>3</sup> cells/μL
BA%	VCS	0-100	%
BA#	VCS	0.00-900.00	10 <sup>3</sup> cells/μL
EO%	VCS	0-100	%
EO#	VCS	0.00-900.00	10 <sup>3</sup> cells/μL
PDW	Hesaplama	0.0-99.9	%
PCT	Hesaplama	0.0-9.999	%
Fe	Kolorimetrik	10-1000	μg/dL
FER	Kemilüminesans İmmünoassay	0,2 – 1500	ng/mL
UIBC	Kolorimetrik	55 – 550	μg/dL

Hemogram testleri alındıkları aynı gün içerisinde çalışıldı. Çalışmaya başlamadan önce 3 seviye iç kalite kontrol okutuldu. Analiz boyunca rastgele bir şekilde 20 günün iç kalite kontrol sonuçları seçilerek istatistiki verilerle gün içi ve günler arası varyasyon değerlendirildi. Bulgular bölümünde bu veriler sunuldu. Serum örnekleri istenilen sayıya ulaşıldığında belirlenen uygun bir günde çalışıldı. Çalışma öncesi dahil olmak üzere her 50 numunede bir en az iki seviye toplamda 5 kez iç kalite kontrol okutuldu.

### 3.6.Verilerin değerlendirilmesi ve referans aralık eldesi

Uç değerlerin değerlendirilmesinde ve cinsiyete göre ayırım kararının verilmesinde istatistiksel olarak Microsoft Excel 2010 ve Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13 (lisans numarası: 9069727), referans aralıkların ve güven aralıklarının belirlenmesinde ve yaşa göre sonuç dağılım grafiklerinin oluşturulmasında Medcalc programının 15.2.0.0 ücretsiz deneme sürümü kullanıldı. Diğer alt gruplar arasındaki ilişki analiz sonuçları normal dağılıma uygun ise parametrik yöntem (Student t testi), uygun değilse nonparametrik yöntem (Mann Whitney U testi) SPSS 13 programı kullanılarak değerlendirildi.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 3.6.1.Dağılımın değerlendirilmesi

Verilerin histogramları çizilerek normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov Smirnov (K-S) testi ile incelendi.

#### 3.6.2.Uç değerlerin atılması

Çalışılan test sonuçları normal dağılıma uygunluklarına göre (normal dağılıma uyan, normal dağılıma uymayan) iki şekilde incelendi. Verilerin uç değerleri Dixon D/R yöntemiyle değerlendirildi. Uç değerler atıldıktan sonra tekrar histogramları çizildi ve K-S testi uygulandı. Harris-Boyd yöntemine göre cinsiyet açısından alt gruplara ayırma kararı verildi. Cinsiyetler arasında fark olup olmadığına bakıldı. Bu veriler sonrası alt gruplara ayrılacak testler belirlendi.

#### 3.6.3.Referans aralıkları ve güven aralıklarının tespiti

Referans aralıklar ve güven aralıkları parametrelerin dağılım özelliklerine göre parametrik veya nonparametrik yöntemle tespit edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Grubuna Ait Demografik Veriler

Çalışmamıza dahil edilen referans bireylerin 176'sı (%51.46) erkek; 166'sı (%48.53) bayandı. Bayanların yaş ortalaması  $42.39 \pm 13.50$  (min:19, max:69), erkeklerin yaş ortalaması  $43.90 \pm 12.93$  (min:18, max:69) olarak bulundu. Gönüllülerin % 89.47'si Doğu Karadeniz bölgesinde doğmuştur. Katılımcıların tümü Doğu Karadeniz bölgesinde ikamet etmektedir. Gönüllülerin vücut kitle indeksi ortalaması  $27.18 \pm 5.02$  (min:11.43, max:44.92) olarak hesaplandı.

### 4.2. Çalışılan Parametrelere Ait Analitik Performans Verileri

Hemogram örnekleri aynı gün çalışıldı ve çalışma öncesi her gün 3 seviye iç kalite kontrol verildi. Çalışılan iç kalite kontrol verilerinden günler arası % CV değerleri hesaplandı. Serum örnekleri istenilen numune sayısına ulaşıldıktan sonra belirlenen uygun bir günde çalışıldı. Çalışma öncesi dahil olmak üzere toplamda 5 kez, her 50 numunede bir iç kalite kontrol örneği okutuldu.  $\pm 2$  SD dışında gelen test olursa kalite kontrol tekrarı, kalibrasyon, kit değişimi, kontrol değişimi gibi müdahalelerle düzeltme yapıldı. Çalışılan iç kalite kontrol verilerinden gün içi ve günler arası % CV değerleri hesaplandı. Analitik performans verileri Tablo-2'de sunulmuştur.



Tablo-2: Parametrelerin analitik performans verileri

Analitler	Birim	Üreticiden elde edilen (Beklenen) değerler			Laboratuvardan elde edilen değerler					
		Düzyey	Ortalama	SD	Gün içi değişkenlik (n:5)			Günler Arası Değişkenlik (n: 20)		
					Ortalama	SD	%CV	Ortalama	SD	%CV
WBC	10 <sup>3</sup> cells/μL	1	9.2	0.35	9,22	0,08	0,91	9,12	0,10	1,10
		2	19.7	0.55	19,64	0,17	0,85	19,53	0,35	1,80
		3	3.6	0.2	3,64	0,09	2,46	3,43	0,07	1,92
Hb	g/dL	1	15.8	0.3	15,68	0,04	0,29	15,86	0,10	0,63
		2	12.6	0.2	12,56	0,05	0,44	12,65	0,07	0,54
		3	4.9	0.15	4,80	0,00	0,00	4,94	0,05	0,99
PLT	10 <sup>3</sup> cells/μL	1	217	12.5	216,00	3,08	1,43	213,75	3,57	1,67
		2	414	20	414,20	5,22	1,26	412,30	6,95	1,69
		3	73	7.5	71,20	0,45	0,63	72,60	1,57	2,16
RBC	10 <sup>6</sup> cells/μL	1	5.28	0.09	5,27	0,01	0,21	5,32	0,04	0,80
		2	4.13	0.06	4,07	0,01	0,36	4,07	0,03	0,76
		3	1.82	0.04	1,79	0,01	0,47	1,79	0,12	6,47
HCT	%	1	47.1	1.35	47,58	0,15	0,31	48,26	0,39	0,80
		2	36.7	0.95	36,78	0,28	0,75	36,99	0,35	0,94
		3	14.3	0.75	14,28	0,08	0,59	14,66	0,14	0,95
MCV	fL	1	89.2	2	90,22	0,27	0,30	90,65	0,72	0,79
		2	88.8	2	90,40	0,66	0,73	90,73	0,65	0,72
		3	78.5	2	80,00	0,51	0,64	80,92	0,51	0,63
MCH	pg	1	29.7	0.8	29,72	0,13	0,44	29,81	0,23	0,78
		2	30.5	0.75	30,82	0,13	0,42	31,01	0,17	0,55
		3	26.9	1.1	26,86	0,11	0,42	27,30	0,29	1,08
MCHC	g/dL	1	33.2	1.35	32,90	0,07	0,21	32,88	0,28	0,85
		2	34.3	1.1	34,14	0,34	0,98	34,19	0,31	0,91
		3	34.3	2.25	33,56	0,18	0,54	33,75	0,41	1,22
RDW	%	1	15.1	0.75	15,44	0,11	0,74	15,74	0,21	1,36
		2	15.4	1.25	15,96	0,30	1,91	15,96	0,24	1,53
		3	16.9	1.25	17,24	0,19	1,13	16,45	0,22	1,33



Tablo-2: Parametrelerin analitik performans verileri (Devamı)

Analitler	Birim	Üreticiden elde edilen			Laboratuvardan elde edilen değerler					
		(Beklenen) değerler			Gün içi değişkenlik			Günler Arası Değişkenlik		
		Düzyey	Ortalama	SD	(n:5)			(n: 20)		
				Ortalama	SD	%CV	Ortalama	SD	%CV	
EO%	%	1	7.8	2	7,50	0,49	6,60	7,25	0,55	7,57
		2	4.4	1.5	4,30	0,32	7,35	4,94	0,36	7,39
		3	3.9	1.5	3,56	0,15	4,26	3,85	0,27	7,03
EO#	10 <sup>3</sup> cells/μL	1	0.7	0.7	0,72	0,04	6,21	0,68	0,06	8,15
		2	0.9	1	0,84	0,05	6,52	0,97	0,09	9,07
		3	0.1	0.25	0,10	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00
PDW	%	1	13.1	1	13,28	0,08	0,63	13,19	0,14	1,07
		2	13.1	1	13,20	0,07	0,54	13,21	0,10	0,76
		3	13.4	1	13,48	0,08	0,62	13,40	0,06	0,42
PCT	%	1	0.239	0.02	0,24	0,00	1,88	0,24	0,01	2,13
		2	0.460	0.03	0,46	0,01	1,20	0,46	0,01	1,84
		3	0.076	0.015	0,07	0,00	6,21	0,08	0,00	6,11

Laboratuvarında gün içi ve günler arası değişkenliklerden elde edilen standart sapma değerlerinin üretici firmanın değerinden daha düşük olduğu gözlemlendi.

#### 4.3. Çalışılan Parametrelerin Dağılım Verileri

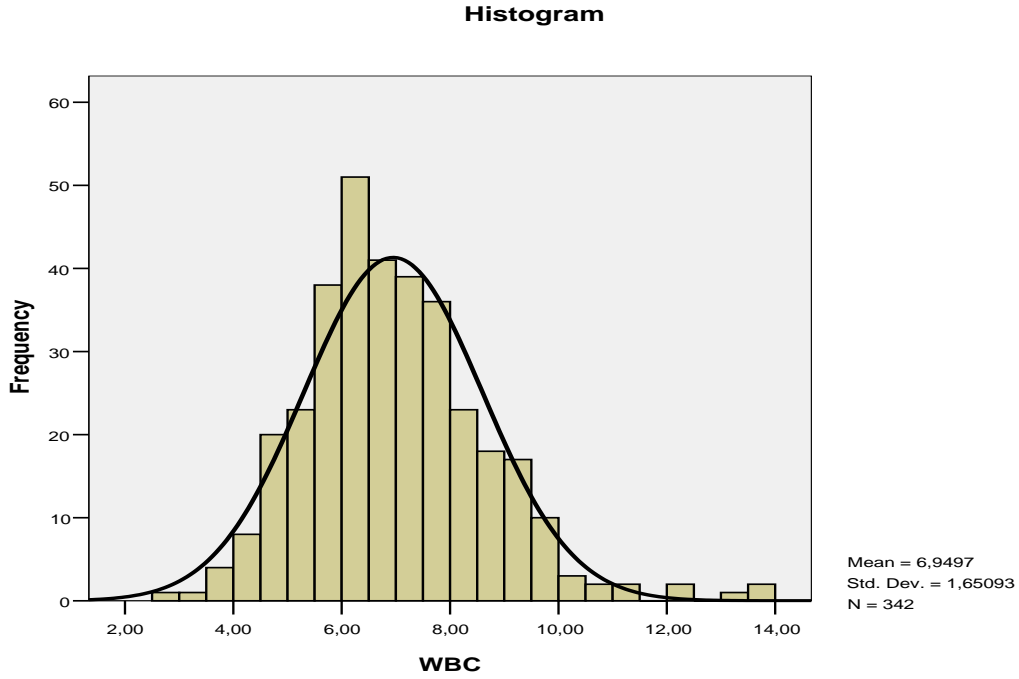
K-S testi ile parametrelerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Dağılım özelliklerine göre Dixon metoduyla uç değerlerin varlığı araştırıldı. Bu işlem bütün uç değerler atılana kadar devam etti.

##### 4.3.1. Parametrik Olan ve Alt Gruba Ayrılmayan Parametrelerin Histogramları

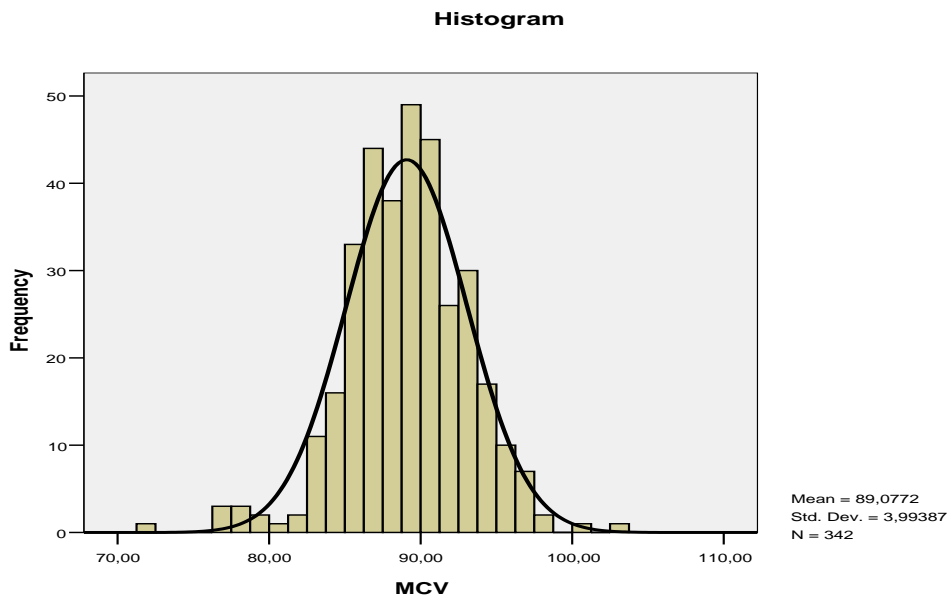
Parametrelerin uç değerleri atıldıktan sonraki normal dağılıma uygunlukları için p değerleri yanlarındaki parantez içinde verildi. WBC (p=0.144), MCV (p=0.605), MCH (p=0.142), MPV(p=0.400), LY% (p=0.785), NE% (p=0.681) normal dağılıma uymaktadır.

Bu nedenle bu testlerin referans aralıkları parametrik yöntemle hesaplandı. Bu parametrelerin histogramları Şekil-1(a...e)'de gösterildi.

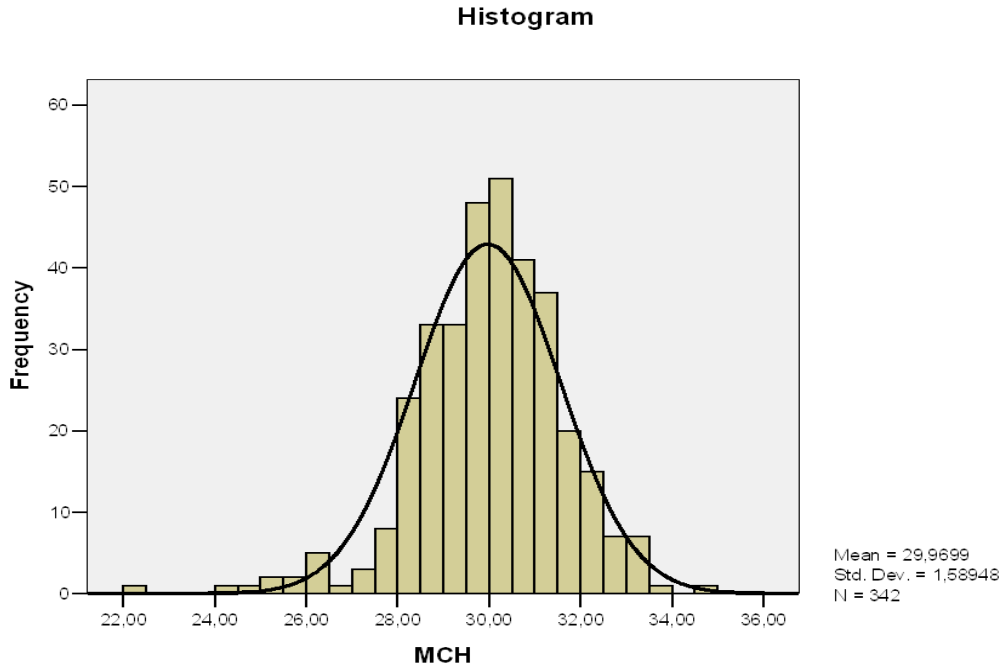
Şekil-1(a...e) Normal dağılıma uygun parametrelerin histogramları



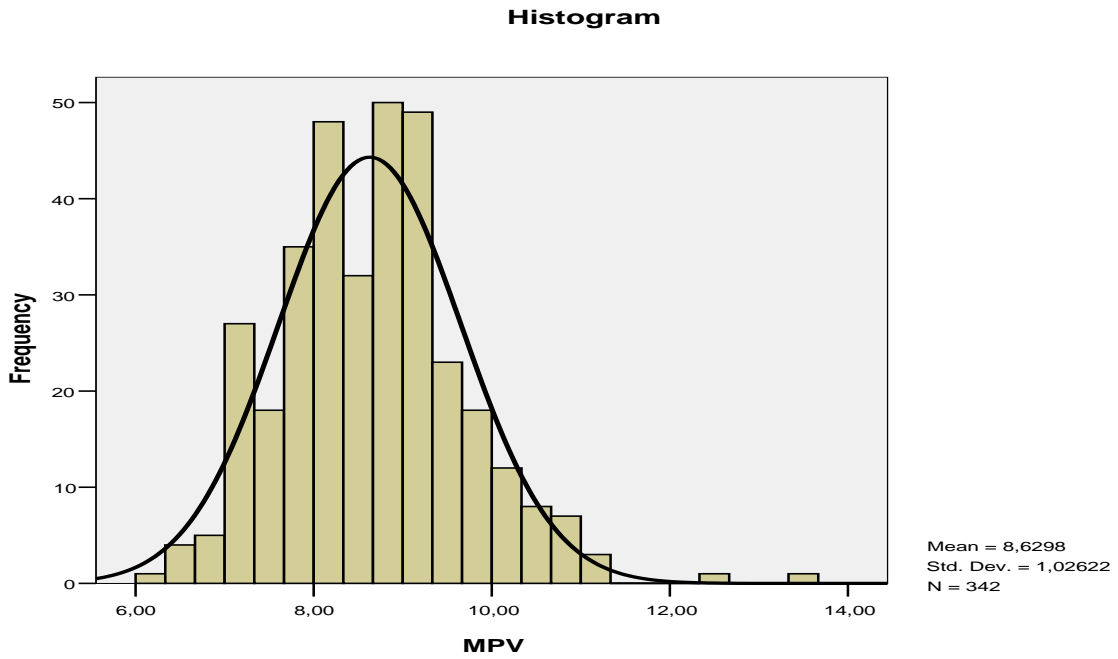
Şekil-1(a)



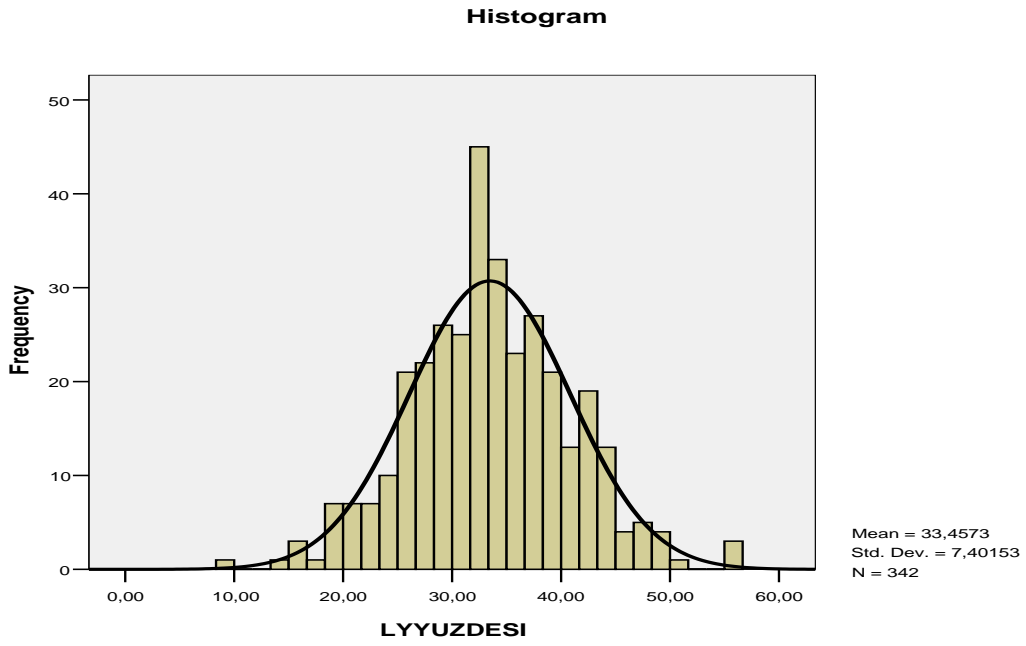
Şekil-1(b)



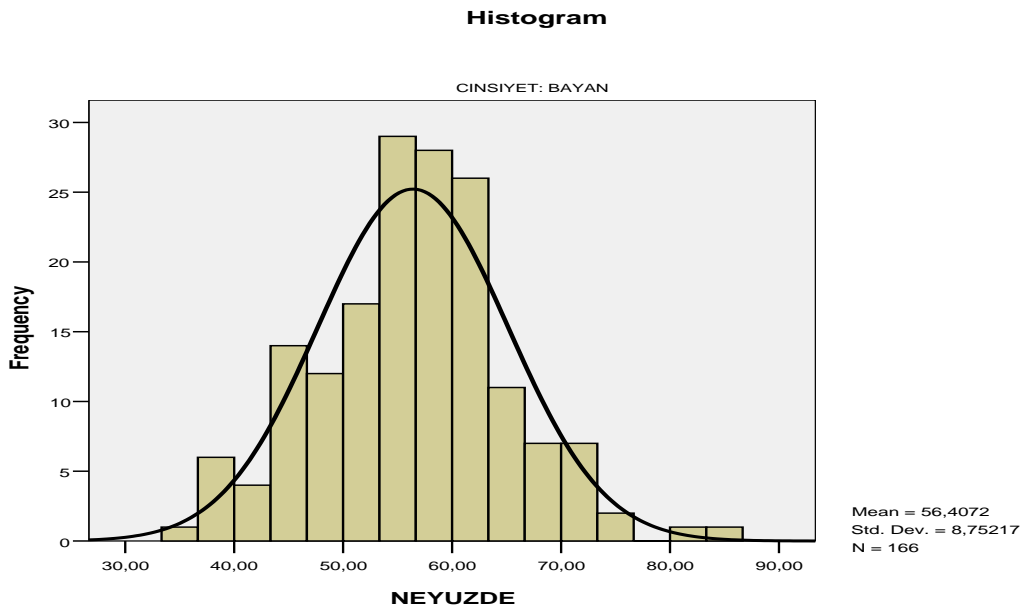
Şekil-1(c)



Şekil-1(ç)



Şekil-1(d)

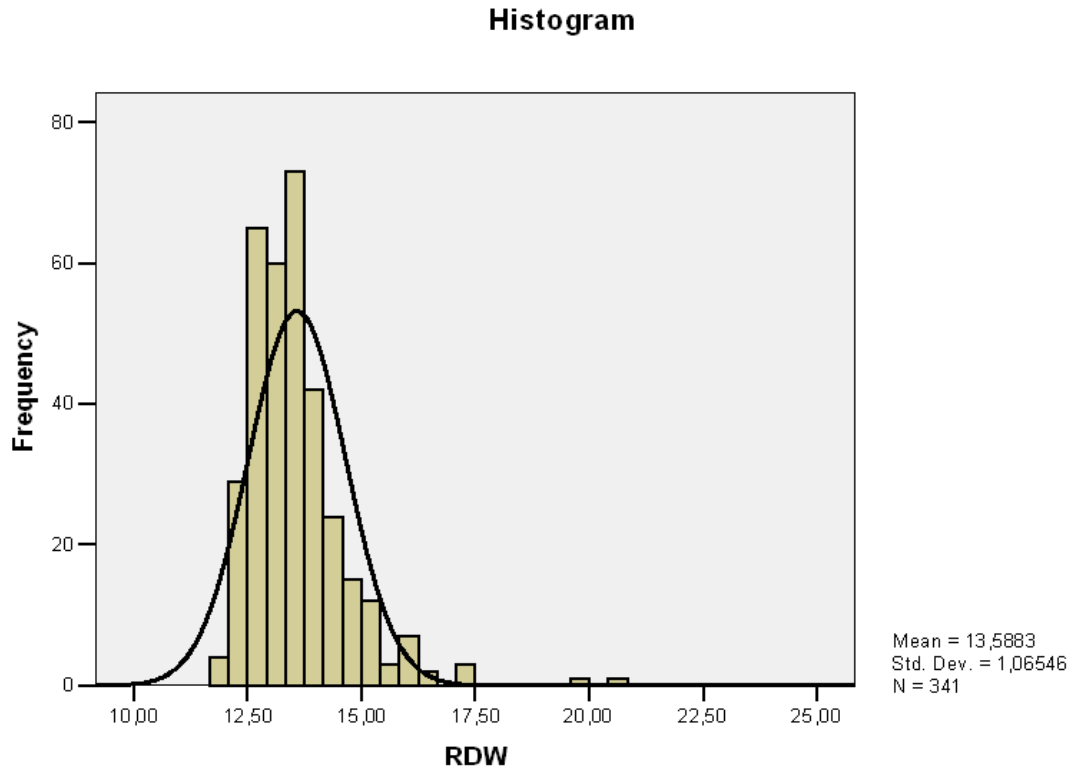


Şekil-1(e)

#### 4.3.2. Nonparametrik Olan ve Alt Gruba Ayrılmayan Parametrelerin Histogramları

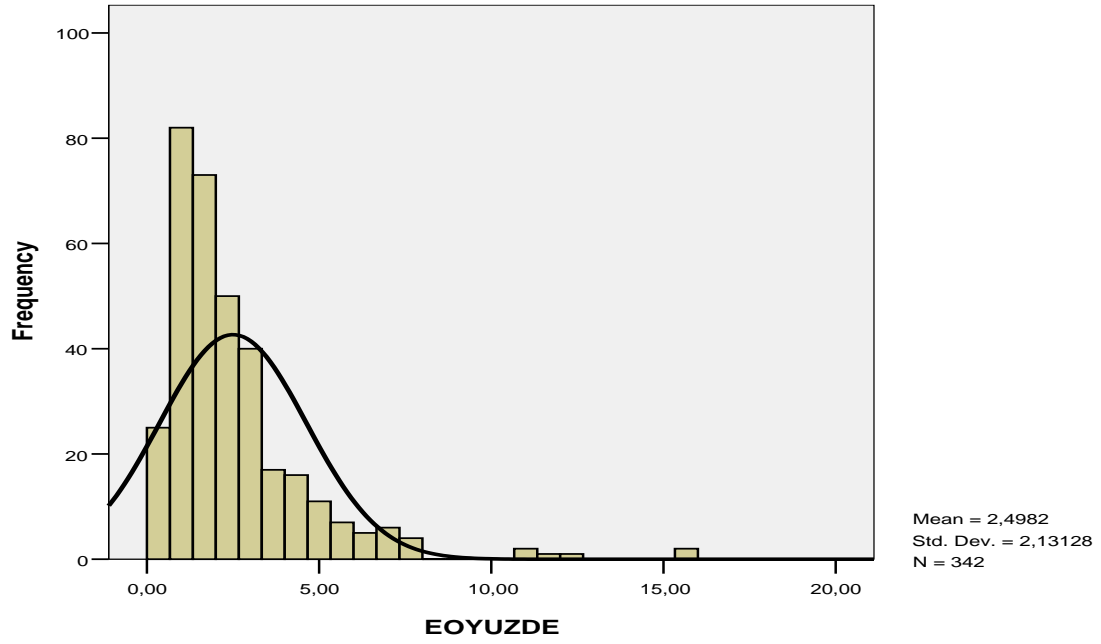
RDW ( $p < 0.001$ ), EO% ( $p < 0.001$ ), BA% ( $p < 0.001$ ), BA# ( $p < 0.001$ ), EO# ( $p < 0.001$ ), LY# ( $p < 0.011$ ), NE# ( $p < 0.03$ ), PDW ( $p < 0.02$ ) normal dağılıma uymamaktadır. Bu nedenle bu parametrelerin referans aralıkları nonparametrik yöntemle hesaplandı. Bu testlerin histogramları Şekil-2 (a...g)'de gösterildi.

Şekil-2 (a...g) Normal dağılıma uymayan parametrelerin histogramları



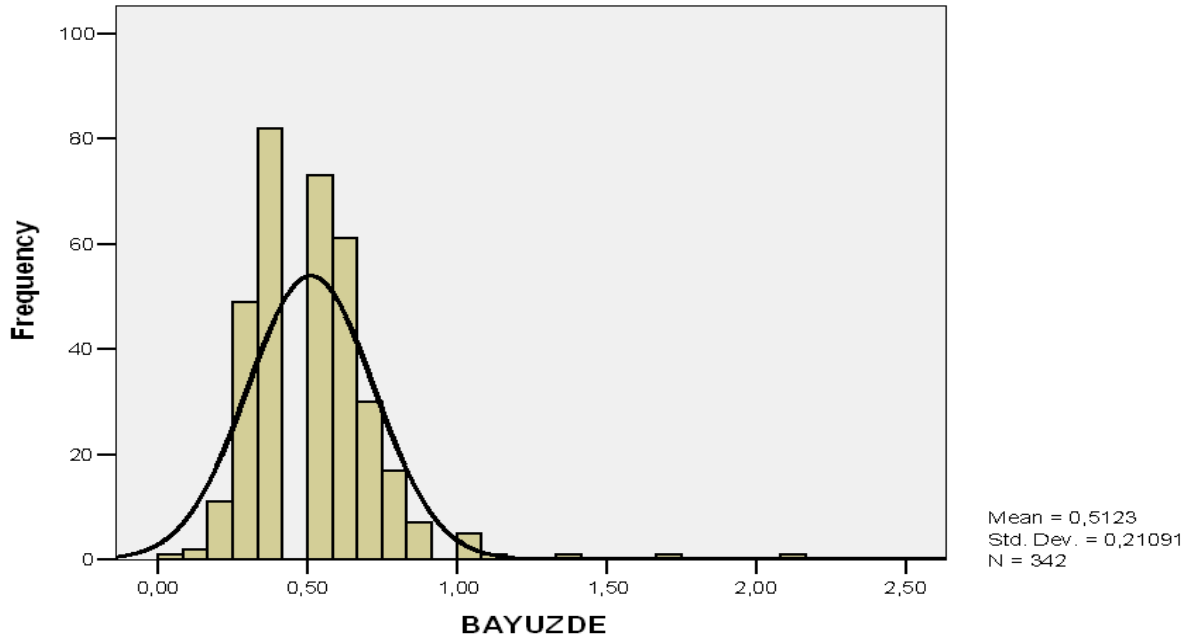
Şekil-2(a)

Histogram



Şekil-2(b)

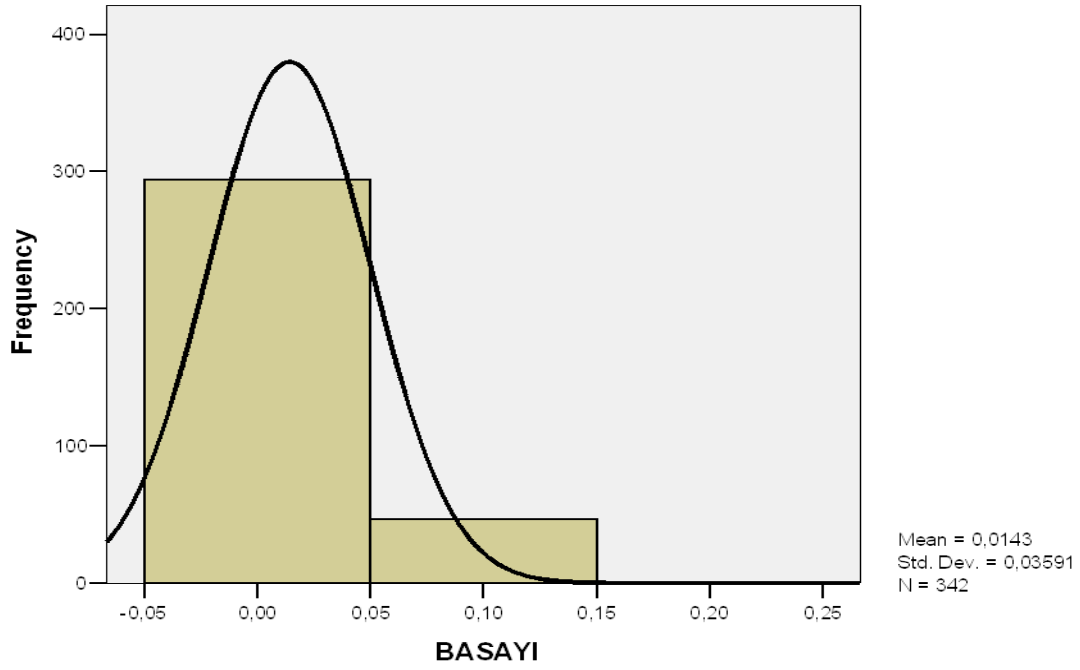
Histogram



Şekil-2(c)

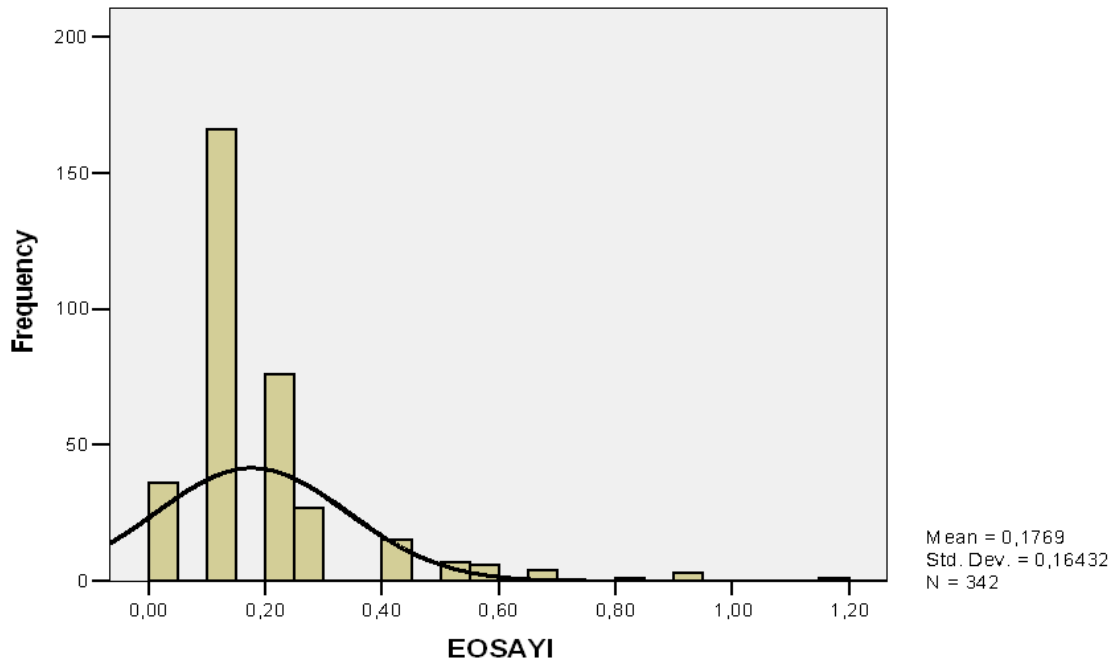


Histogram



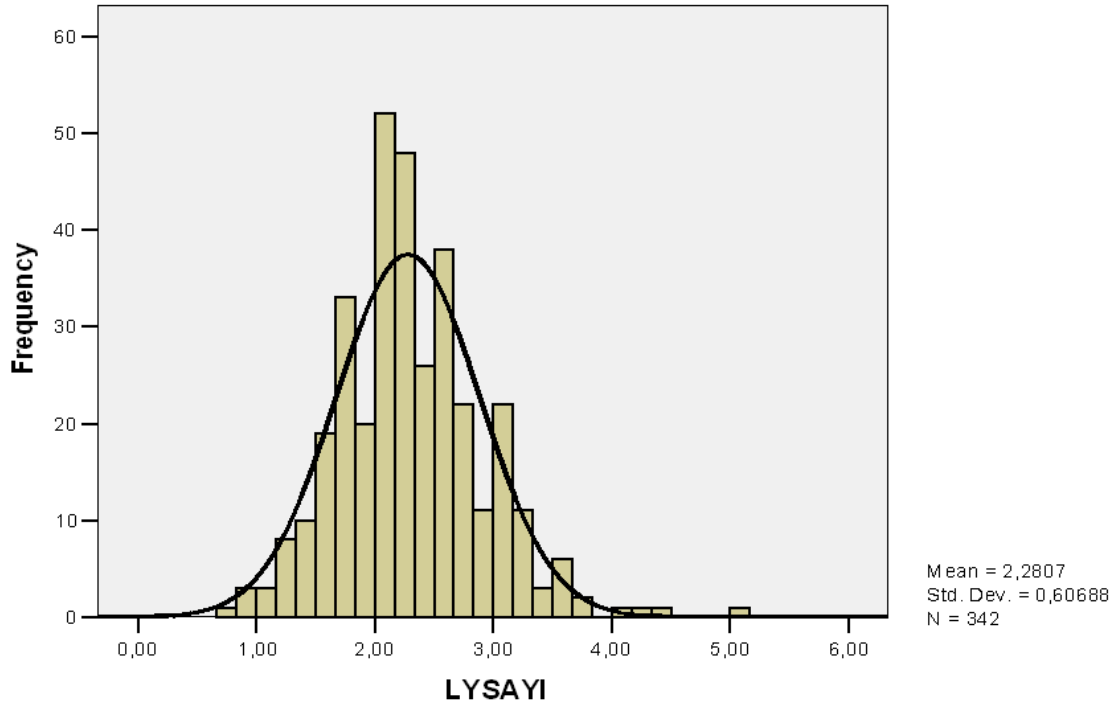
Şekil-2(ç)

Histogram



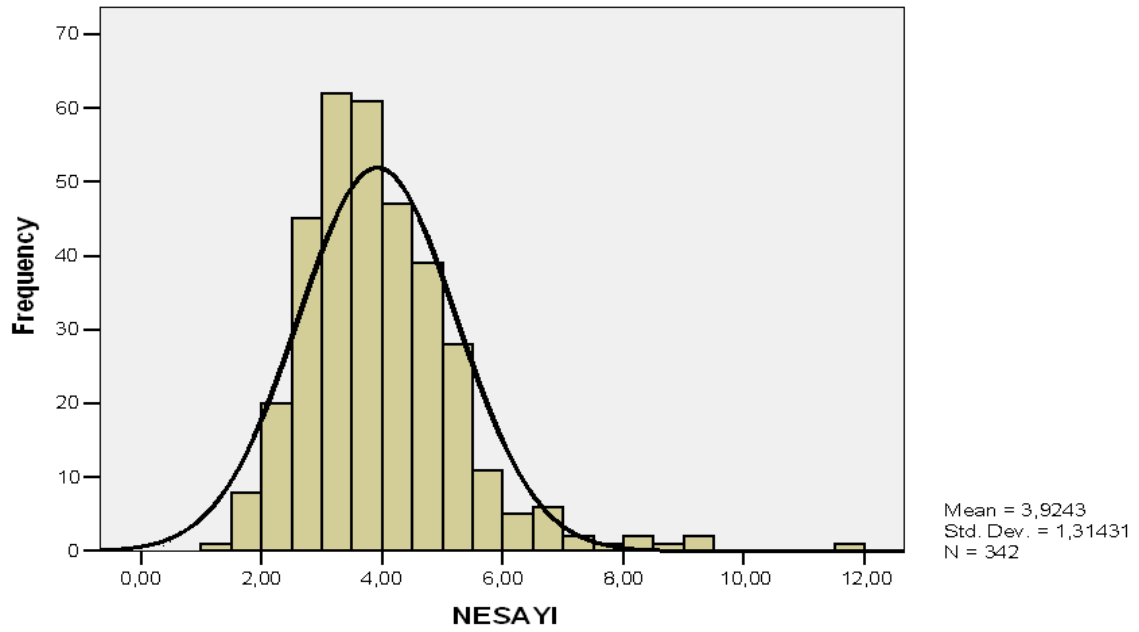
Şekil-2(d)

Histogram

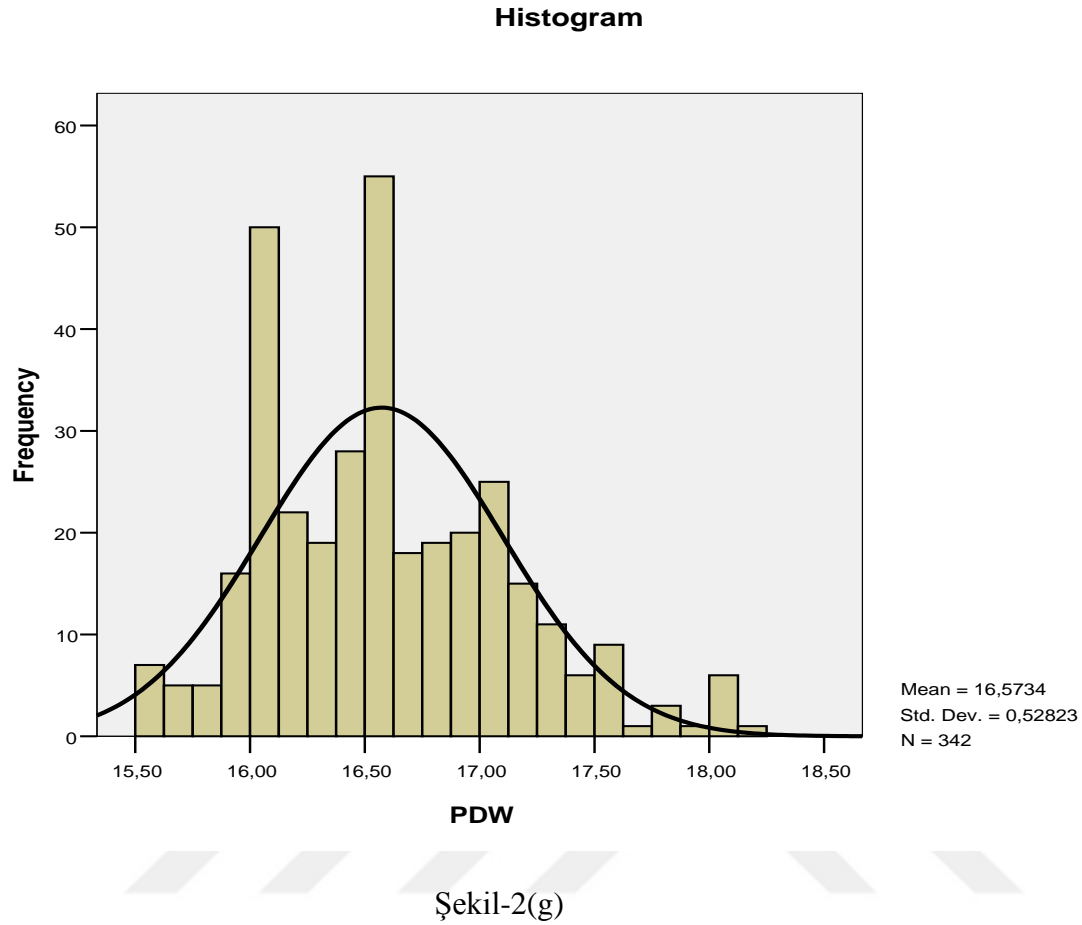


Şekil-2(e)

Histogram



Şekil-2(f)



Grubun anketle belirlenen ve materyal metod bölümünde açıklanan özelliklerinden dolayı alt grup oluşturabilecek özellik olarak cinsiyet belirlendi. Cinsiyet bakımından ayırım yapılp yapılmamasına Harris Boyd yöntemine göre karar verildi.

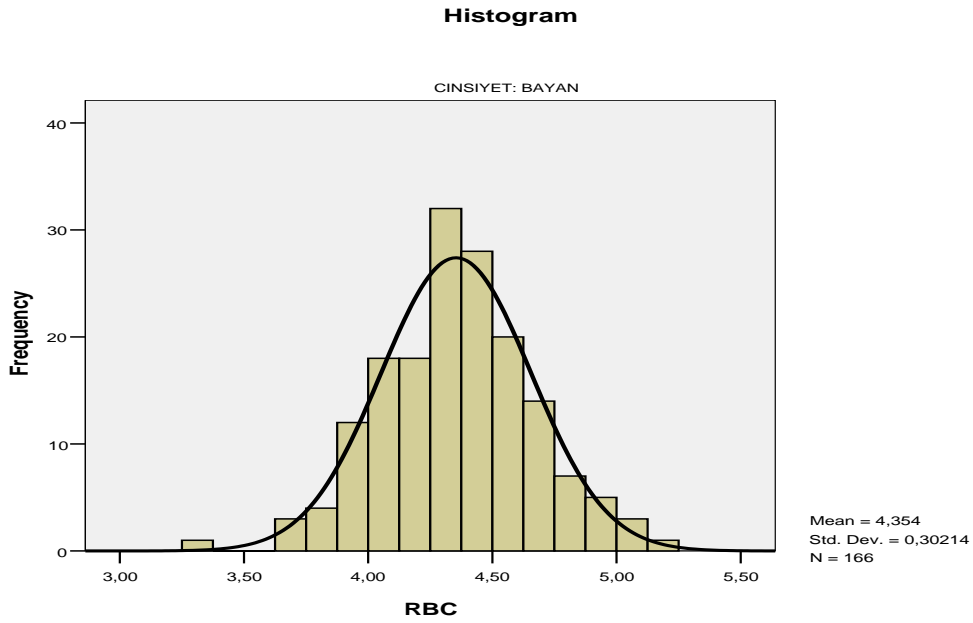
#### 4.3.3. Cinsiyete Göre Alt Gruba Ayrılan Parametrelerin Histogramları

Cinsiyete göre alt gruba ayırma kararı verilen parametrelerin normal dağılıma uygunlukları K-S testiyle belirlenerek, parantez içerisinde sırasıyla kadın ve erkek bireylerden elde edilen p değerleri verildi. Bu değerler; RBC (p=0.841/p=0.558), Hb (p=0.865/ p=0.096), HCT (p=0.986/ p=0.553), MCHC (p=0.179/ p=0.530), PLT (p=0.977/p=0.306), MO% (p=0.989/ p=0.665), MO# (p<0.001/ p<0.001) ve Pct (p=0.245/p<0.001) olarak tespit edildi. Kadınlarda bu parametrelerden sadece MO# normal dağılıma uymazken, diğerlerinin dağılımı normal bulundu. Erkeklerde MO# ve Pct normal dağılıma uymamaktadır, diğerlerinin dağılımı normaldir. Kadınlarda MO#, erkeklerde MO# ve Pct normal dağılıma uymadığından referans

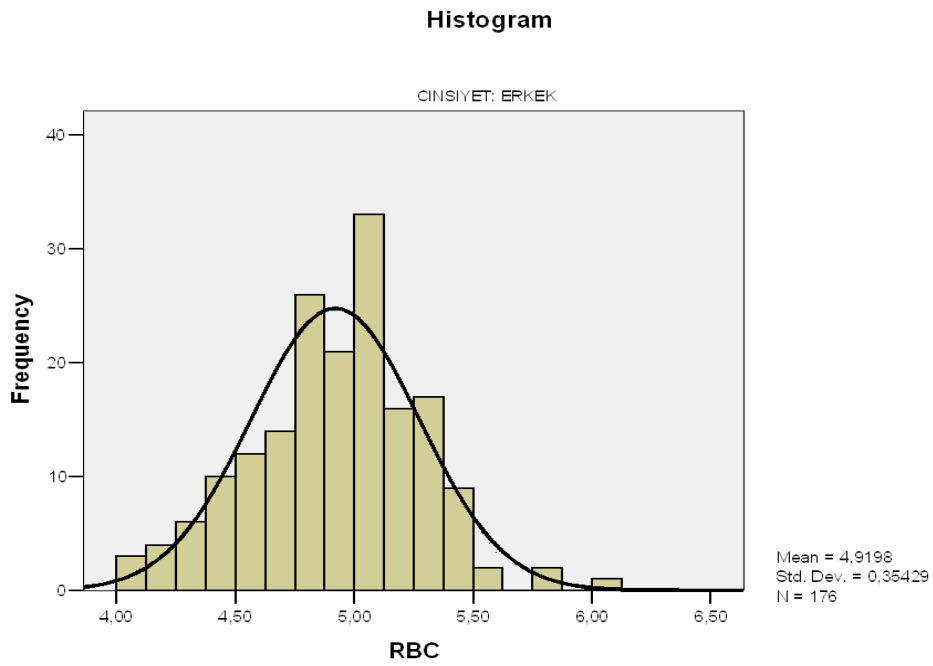
aralığı nonparametrik yöntemle hesaplanmış olup, diğer parametreler normal dağılıma uyduğu için referans aralıkları parametrik yöntemle hesaplandı.

Bu parametrelerin cinsiyetlerine göre ayrılmış histogramları Şekil-3(a...m)'te gösterildi.

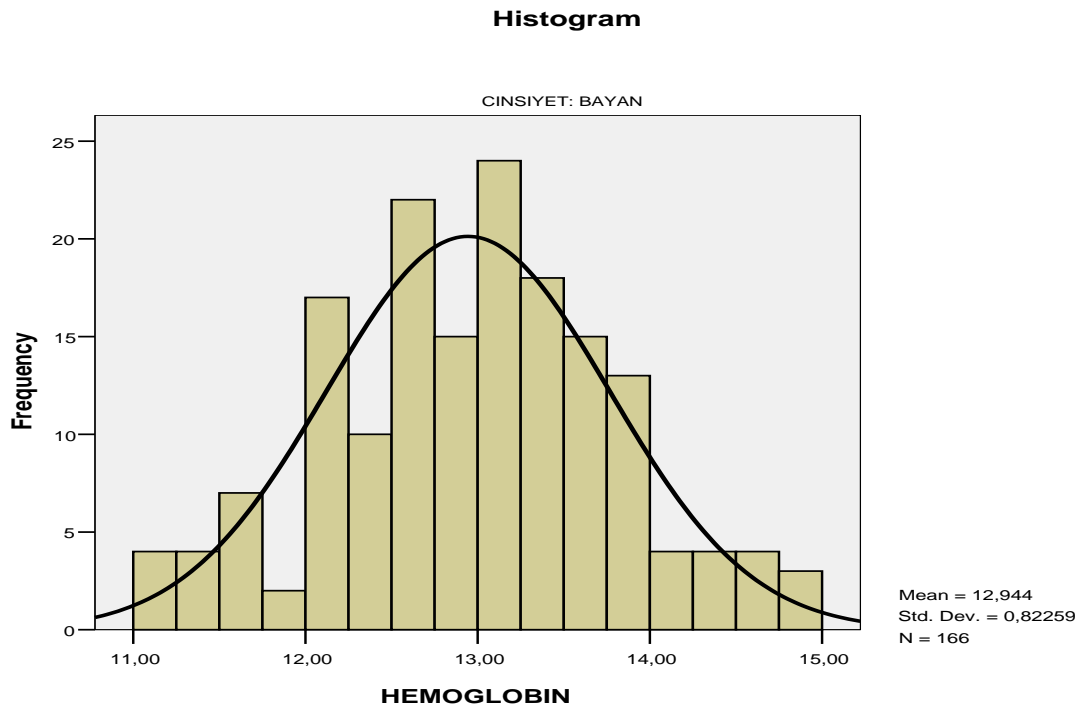
Şekil-3 (a...m) Cinsiyete göre ayrılan parametrelerin histogramları



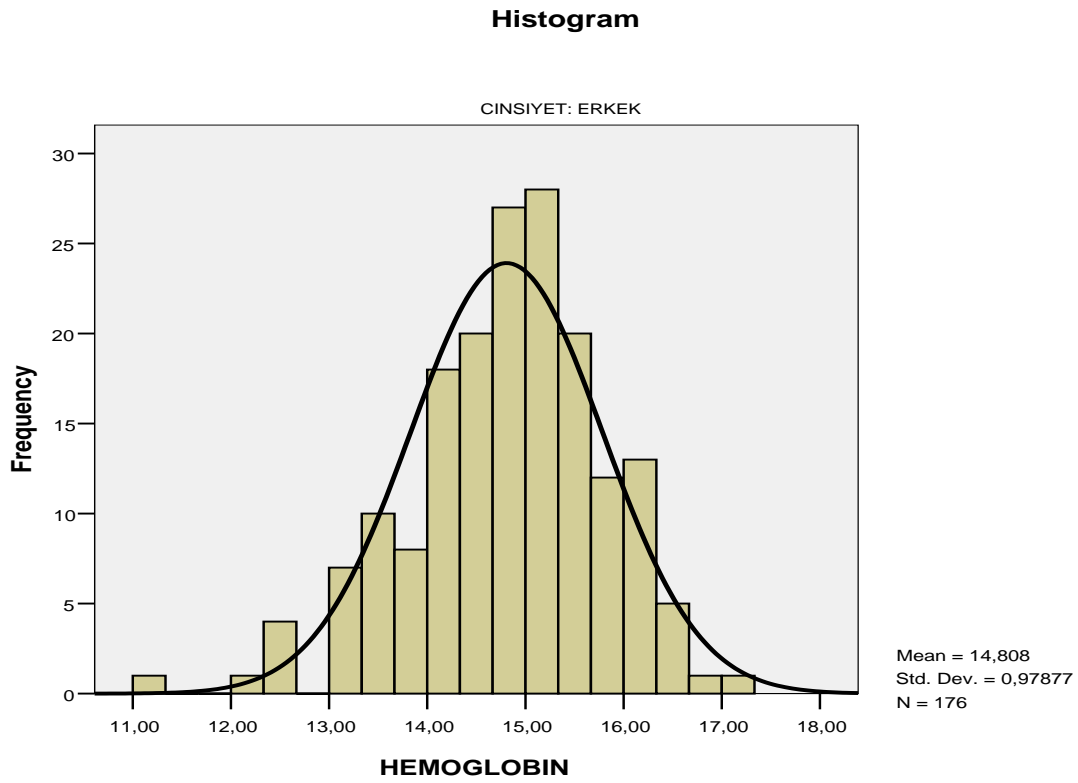
Şekil-3(a)



Şekil-3(b)

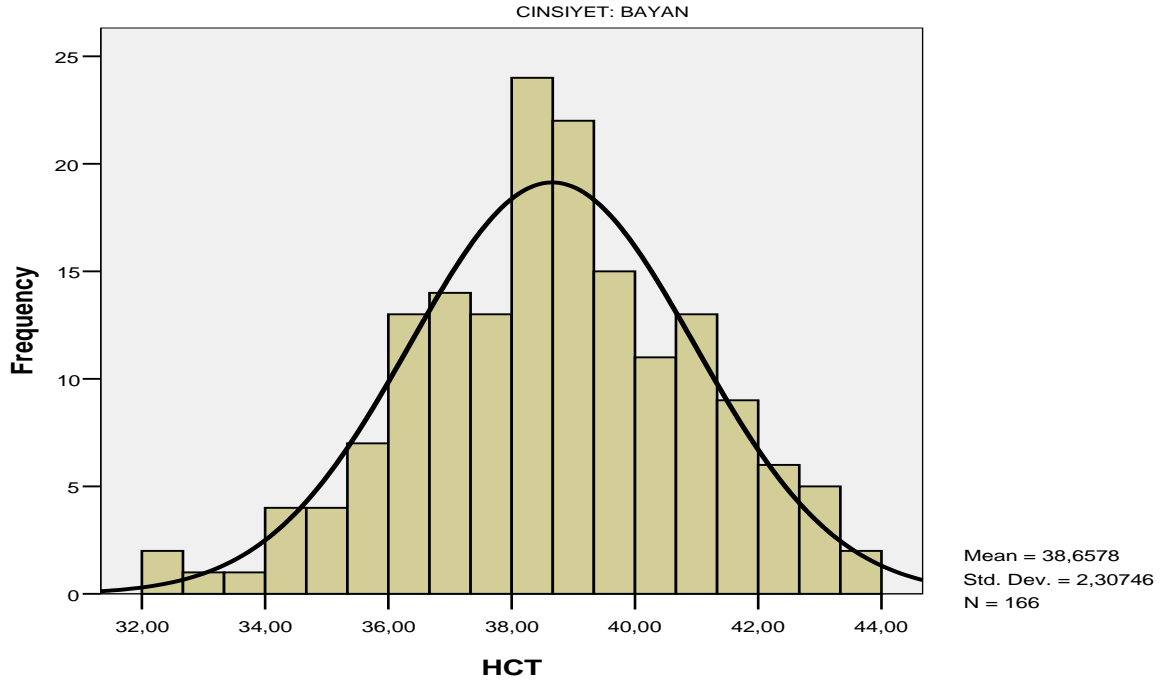


Şekil-3(c)



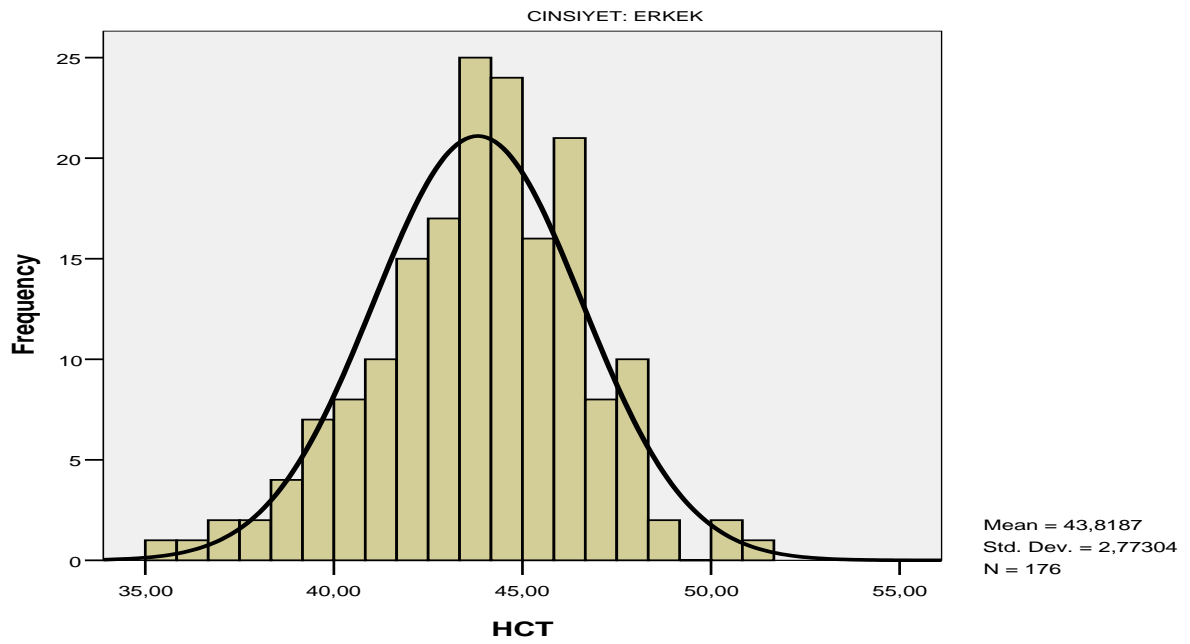
Şekil-3(ç)

### Histogram

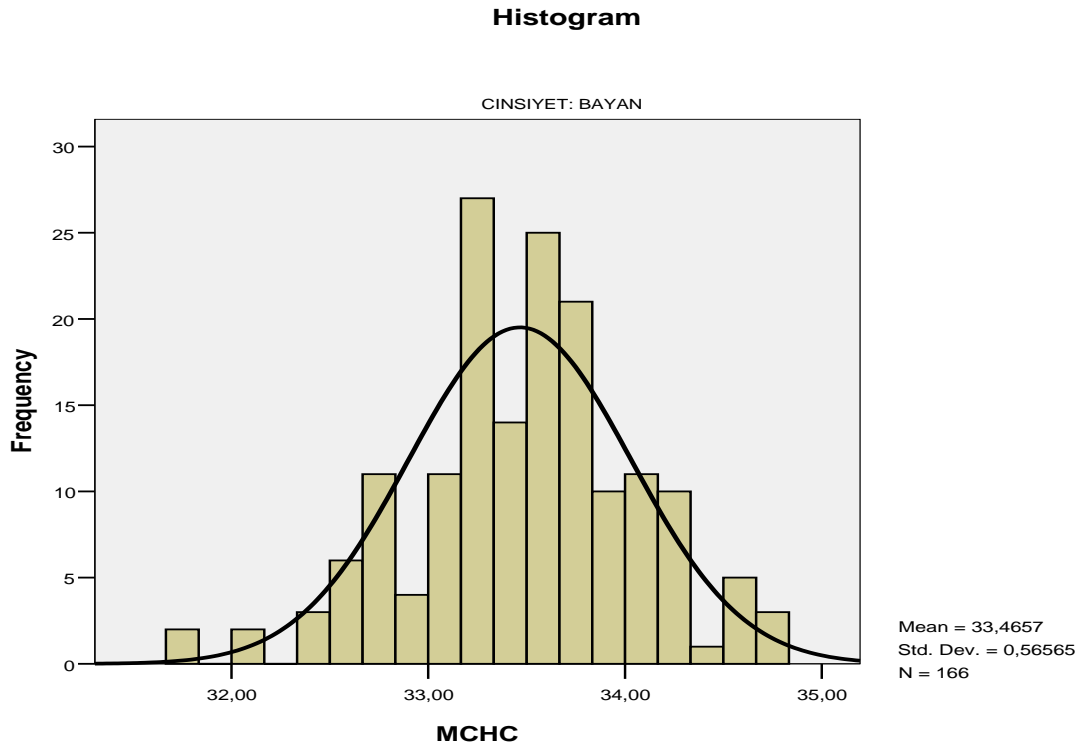


Şekil-3(d)

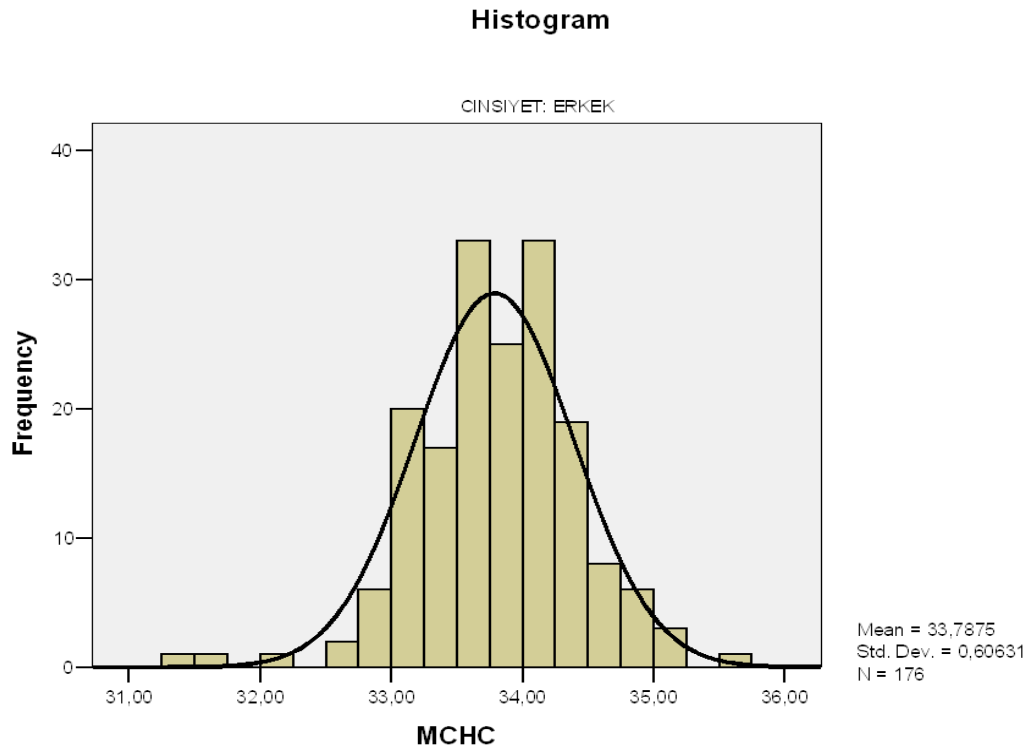
### Histogram



Şekil-3(e)

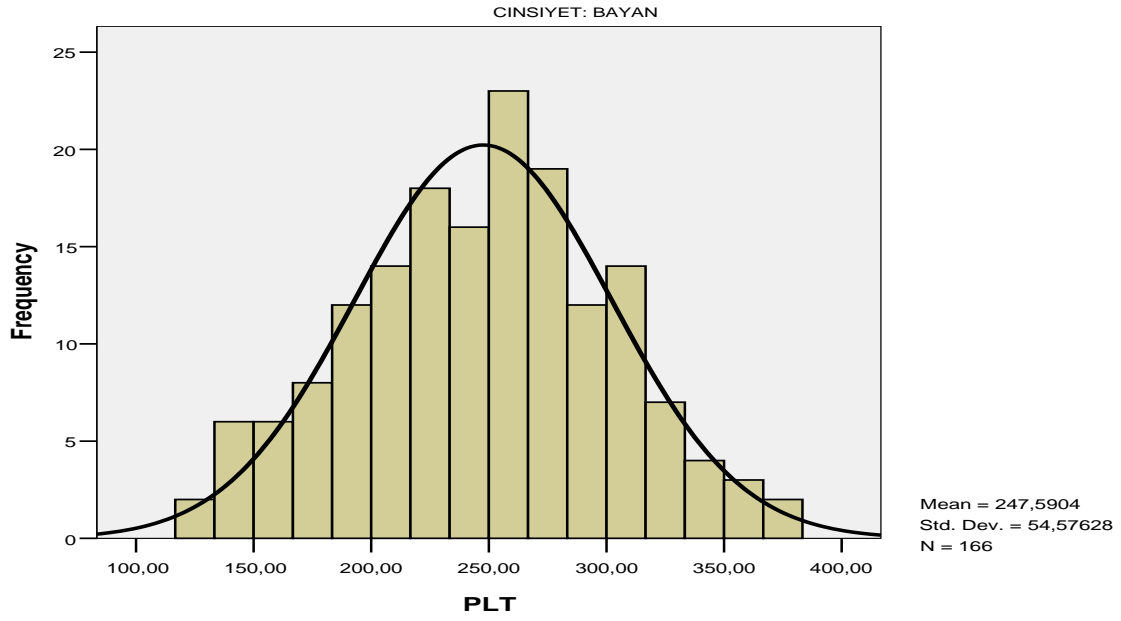


Şekil-3(f)



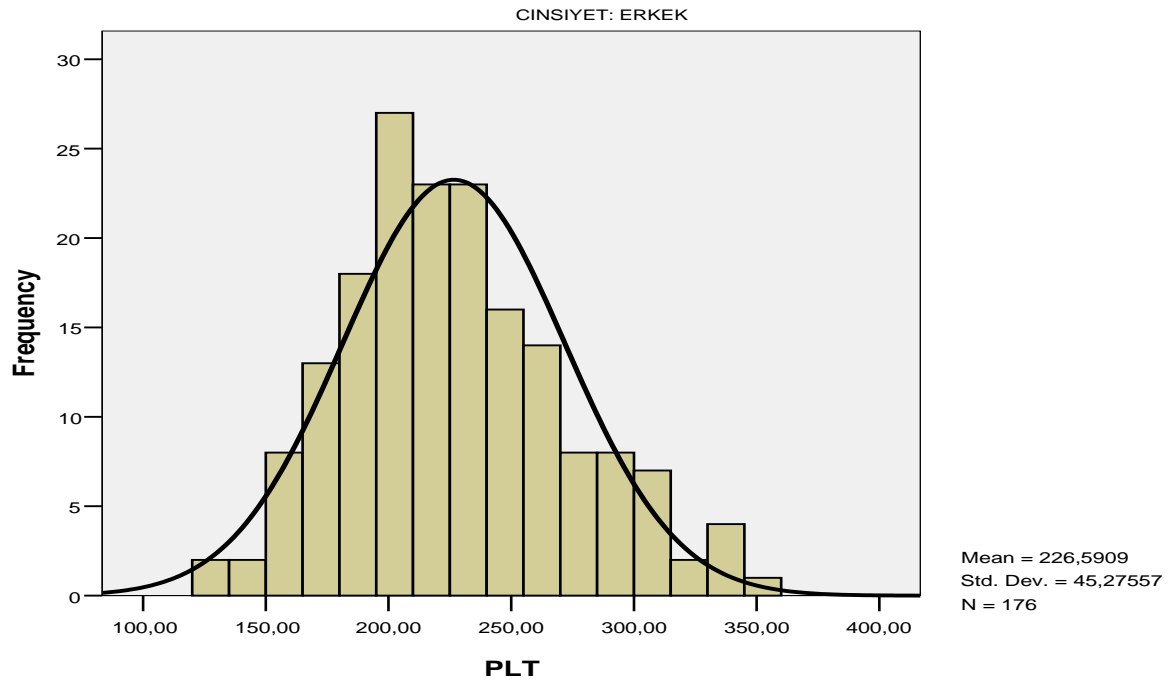
Şekil-3(g)

## Histogram



Şekil-3(ğ)

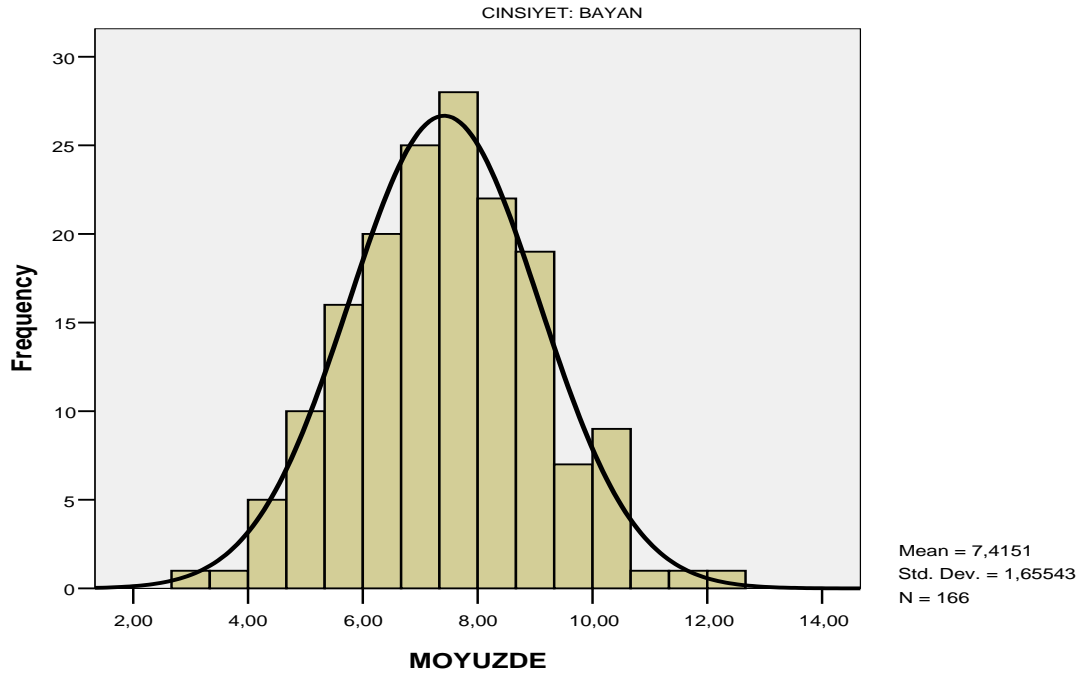
## Histogram



Şekil-3(h)

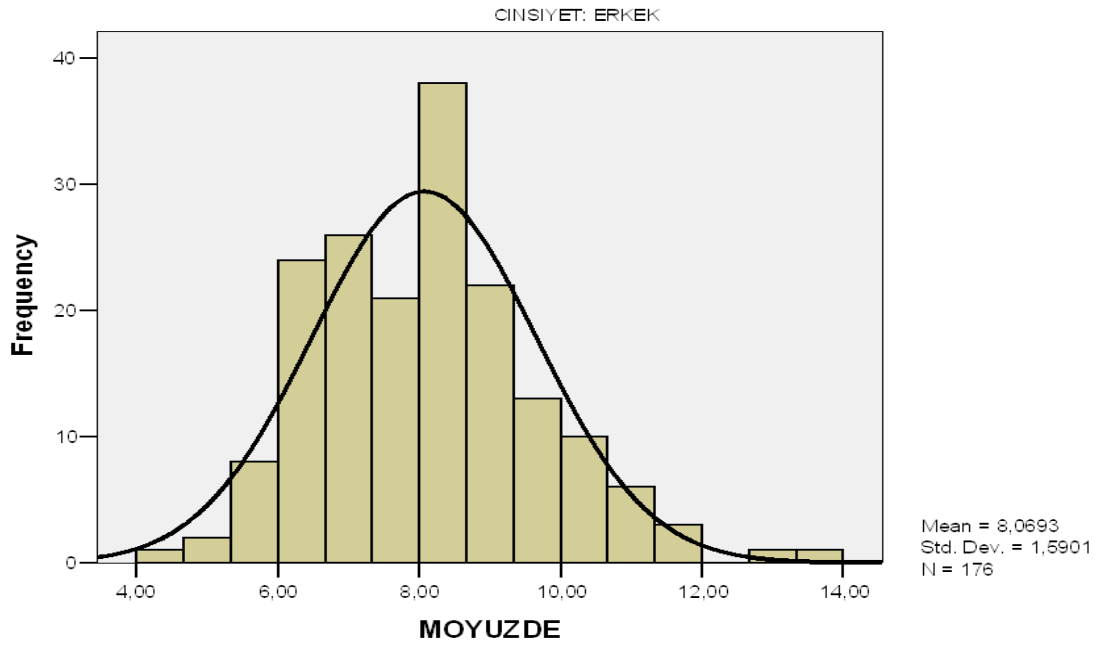


## Histogram



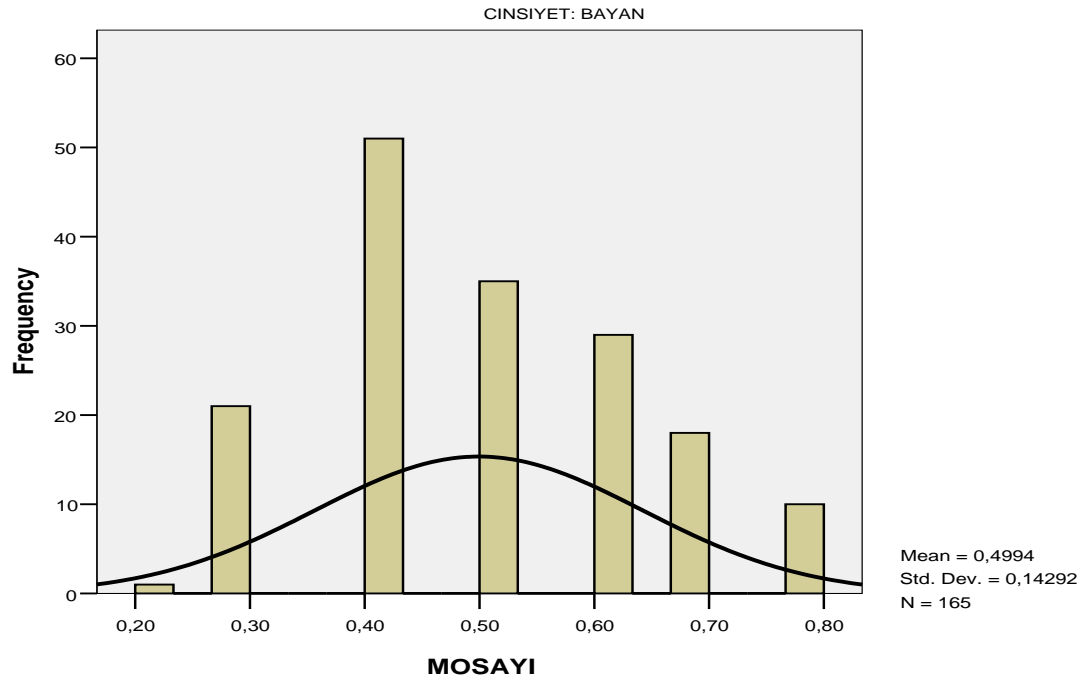
Şekil-3(i)

## Histogram



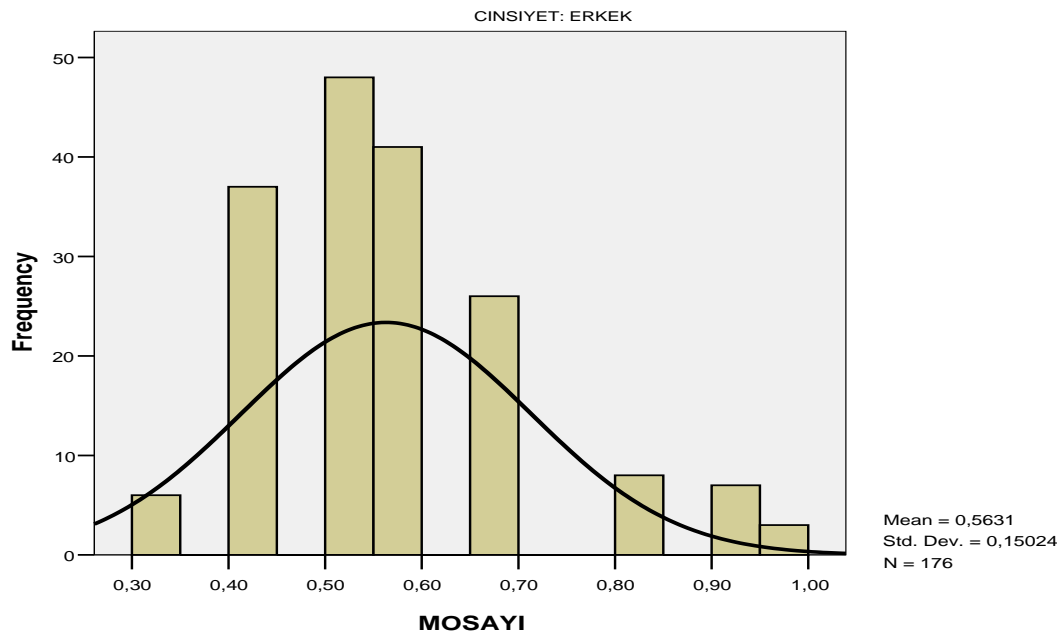
Şekil-3(i)

## Histogram



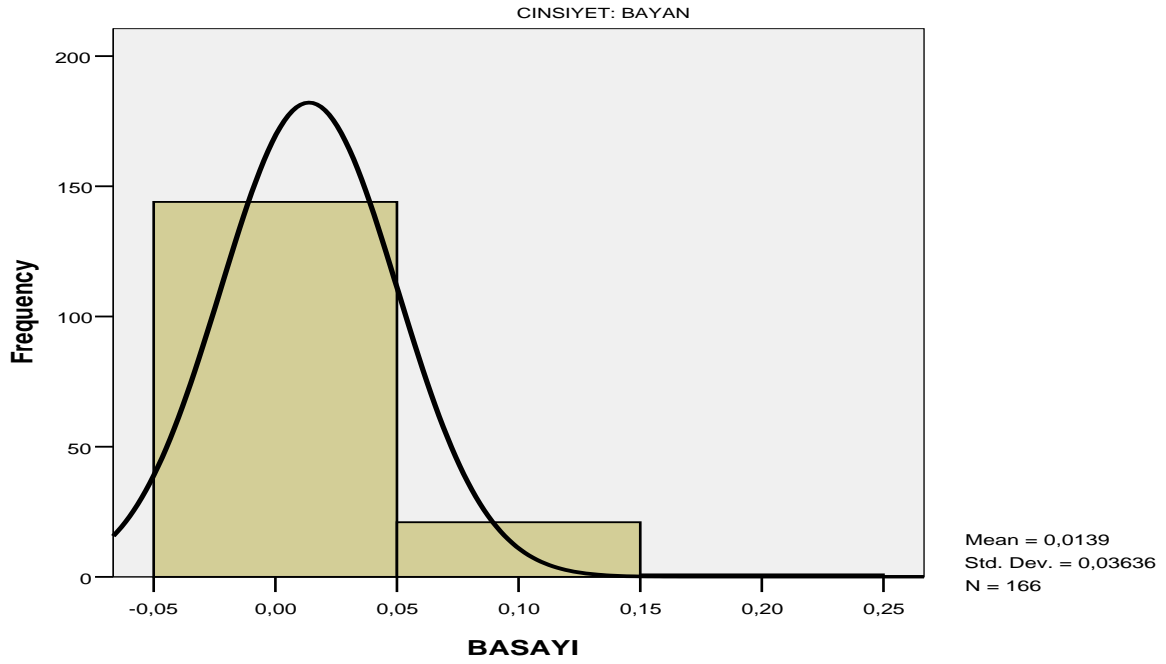
Şekil-3(j)

## Histogram



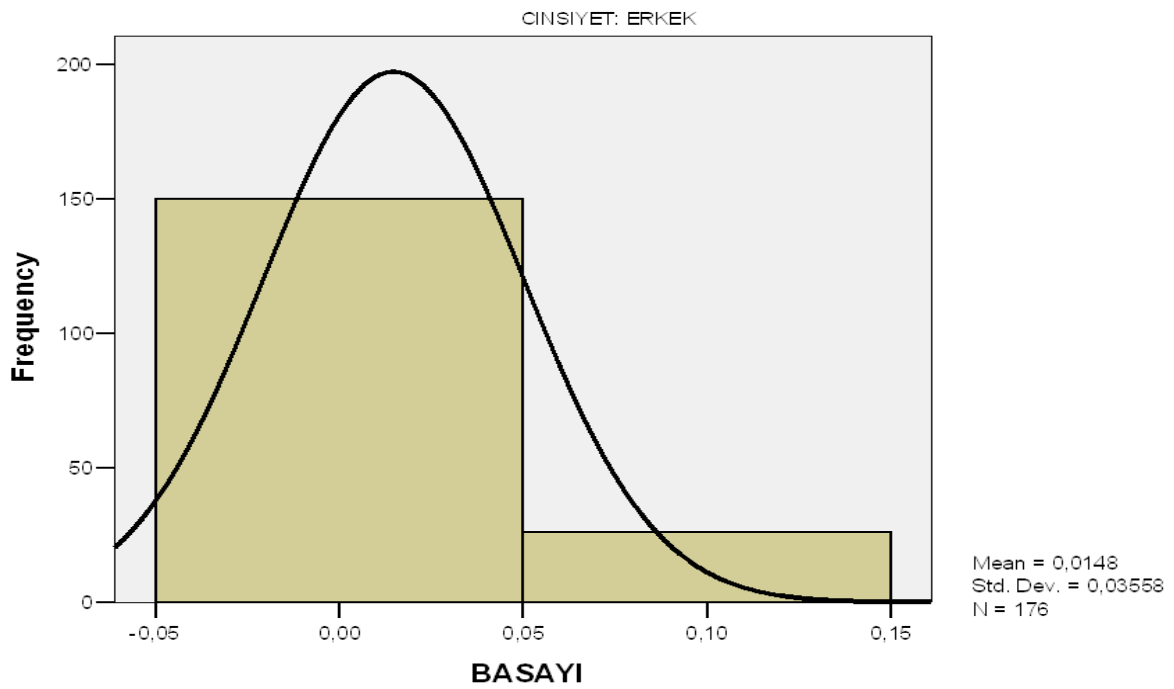
Şekil-3(k)

### Histogram

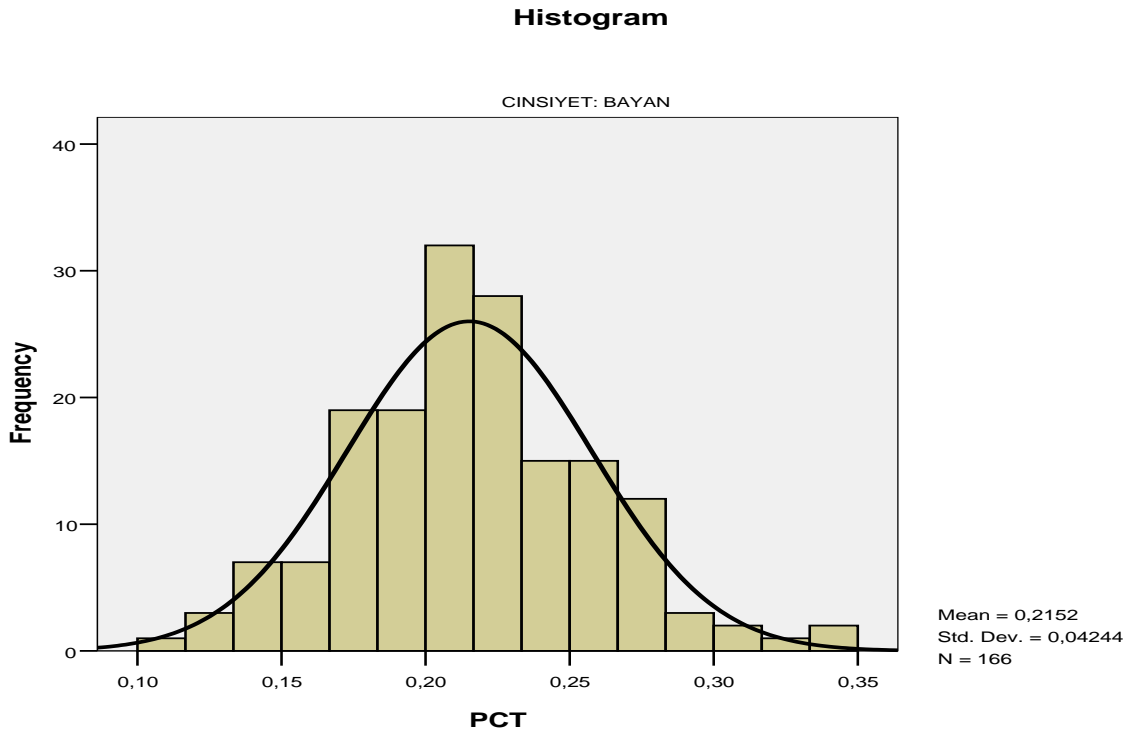


Şekil-3(l)

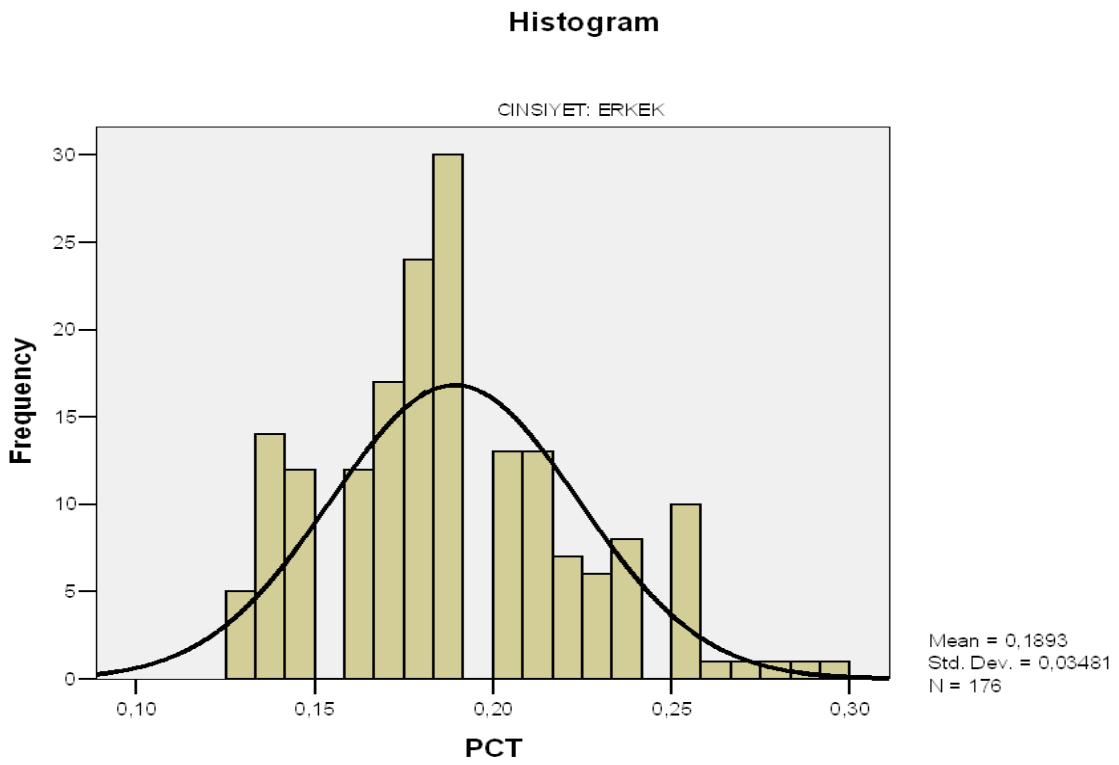
### Histogram



Şekil-3(m)



Şekil-3(n)



Şekil-3(o)

#### 4.4. Çalışılan Parametrelerin Referans Aralıkları

Alt gruba ayrılmayan parametrelerden normal dağılıma uyanların merkezi 95 persentile göre referans aralığı parametrik yöntemle hesaplanmış olup bulunan değerler Tablo-3'te sunuldu.

Tablo-3: Parametrik olan ve alt gruba ayrılmayan analitlerin referans aralıkları

Analit	Veri sayısı	Referans aralığının alt limiti	Referans aralığının üst limiti	Alt limitin %90 güven aralığı	Üst limitin %90 güven aralığı
WBC	342	3.71	10.19	3.46 - 3.97	9.93 - 10.44
MCV	342	81.25	96.91	80.63 - 81.87	96.29 - 97.52
MCH	342	26.85	33.09	26.61 - 27.10	32.84 - 33.33
MPV	342	6.62	10.64	6.46 - 6.78	10.48 - 10.80
LY%	342	18.95	47.96	17.81 - 20.10	46.82 - 49.11
NE%	342	39.62	71.94	38.34 - 40.89	70.67 - 73.22

Alt gruba ayrılmayan parametrelerden normal dağılıma uymayanların merkezi 95 persentile göre referans aralığı nonparametrik yöntemle hesaplanmış olup bulunan değerler Tablo-4'te sunuldu.

Tablo-4: Nonparametrik olan ve alt gruba ayrılmayan analitlerin referans aralıkları

Analit	Veri sayısı	Referans aralığının alt limiti	Referans aralığının üst limiti	Alt limitin %90 güven aralığı	Üst limitin %90 güven aralığı
RDW	341	12.20	16.00	12.04 - 12.40	15.80 - 17.29
EO%	342	0.4	7.60	0.1 - 0.5	6.8 - 11.42
BA%	340	0.2	1.0	0.2 - 0.3	0.9 - 1.06
BA#	342	0	0.1	0 - 0	0.1 - 0.1
EO#	341	0	0.70	0 - 0	0.50 - 0.87
LY#	342	1.2	3.6	0.98 - 1.40	3.30 - 3.89
NE#	342	1.91	7.08	1.74 - 2.20	6.30 - 8.52
PDW	342	15.7	17.8	15.6 - 15.8	17.6 - 18.0

Cinsiyete göre ayrılması gereken parametrelerin kadınlar için merkezi 95 persentile göre hesaplanan referans aralıkları Tablo-5'te verildi.

Tablo-5: Cinsiyete göre alt gruba ayrılan parametrelerden kadınlara ait referans aralıkları

Analit	Veri sayısı	Referans aralığın alt limiti	Referans aralığın üst limiti	Alt limitin %90 güven aralığı	Üst limitin %90 güven aralığı
RBC	166	3.76	4.95	3.70 - 3.83	4.88 - 5.01
Hb	166	11.33	14.56	11.15 - 11.51	14.37 - 14.74
HCT	166	34.14	43.18	33.62 - 34.65	42.67 - 43.69
MCHC	166	32.36	34.57	32.23 - 32.48	34.45 - 34.70
PLT	166	141	355	129 - 153	342 - 367
MO %	166	4.17	10.66	3.80 - 4.54	10.30 - 11.03
MO #	165	0.3	0.8	0.25 - 0.30	0.78 - 0.80
PCT	166	0.13	0.30	0.12 - 0.14	0.29 - 0.31

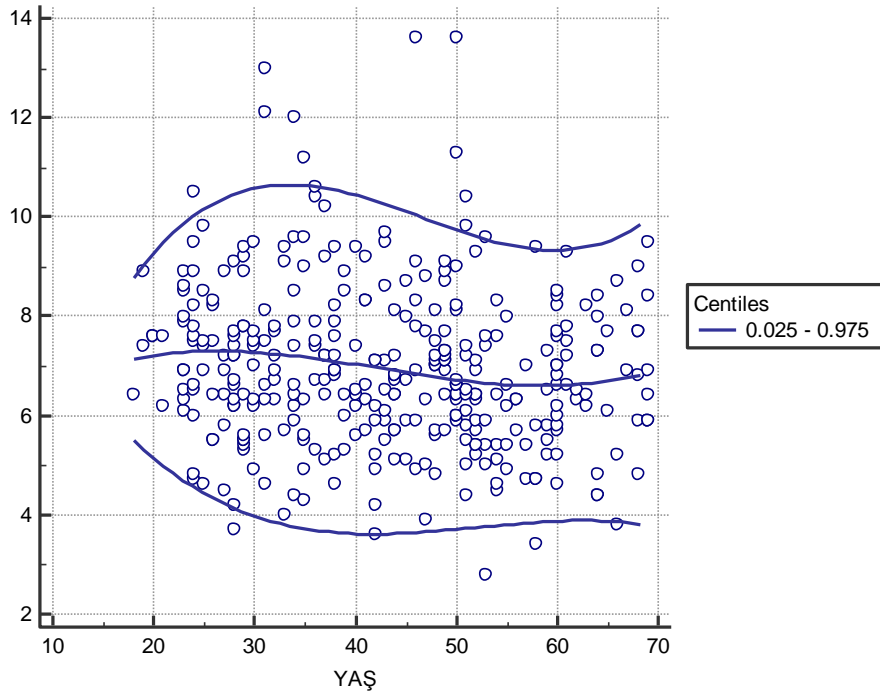
Cinsiyete göre ayrılması gereken parametrelerin erkekler için merkezi 95 persentile göre hesaplanan referans aralıkları Tablo-6'da gösterildi.

Tablo-6: Cinsiyete göre alt gruba ayrılan parametrelerden erkeklere ait referans aralıkları

Analit	Veri sayısı	Referans aralığın alt limiti	Referans aralığın üst limiti	Alt limitin %90 güven aralığı	Üst limitin %90 güven aralığı
RBC	176	4.23	5.61	4.15 - 4.30	5.54 - 5.70
Hb	176	12.89	16.73	12.68 - 13.10	16.52 - 16.94
HCT	176	38.38	49.25	37.79 - 38.98	48.66 - 49.85
MCHC	176	32.60	34.98	32.47 - 32.73	34.85 - 35.10
PLT	176	138	315	128 - 148	306 - 325
MO %	176	4.95	11.19	4.61 - 5.29	10.84 - 11.53
MO #	176	0.3	0.9	0.3 - 0.4	0.84 - 1.00
PCT	176	0.13	0.26	0.13 - 0.14	0.25 - 0.29

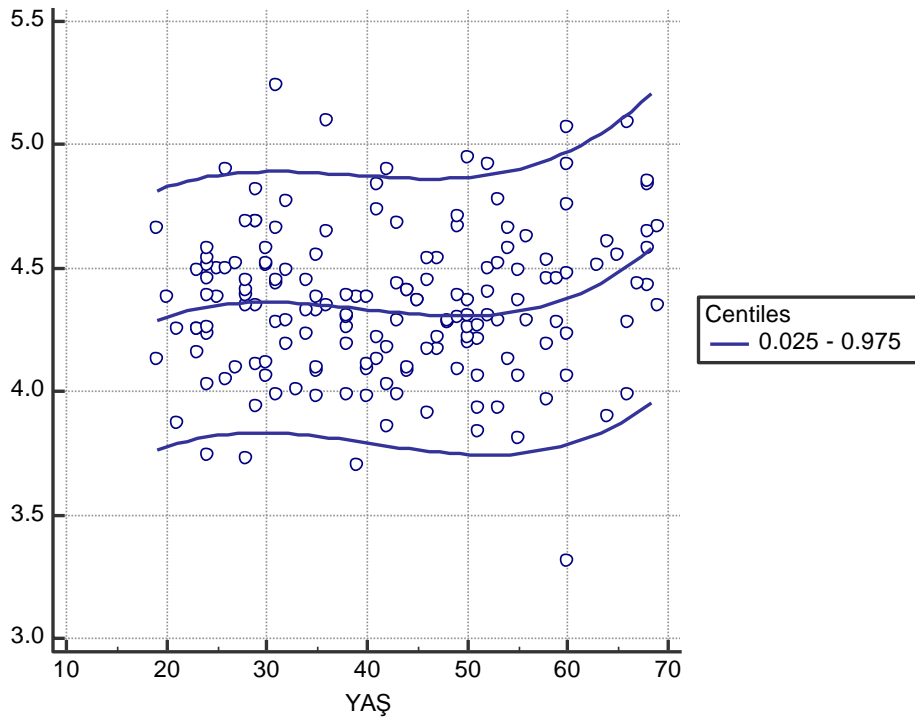
Parametrelerin yaşlara göre dağılım grafikleri ve 2,5-50- 97,5 persentile denk gelen sınırlar Şekil 4...33'te gösterildi.

Şekil-4: WBC'nin yaşa göre dağılım grafiği

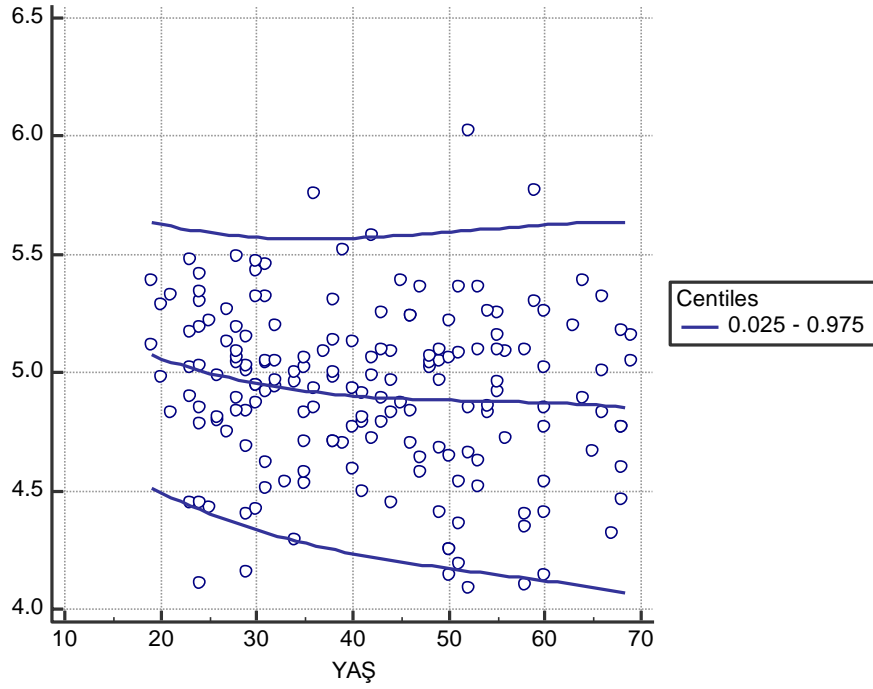


WBC, 18-35 ve 60-70 yaş aralığında artış göstermekte iken 35-60 yaş arasında azalma göstermektedir.

Şekil-5: Bayanlarda RBC'nin yaşa göre dağılım grafiği

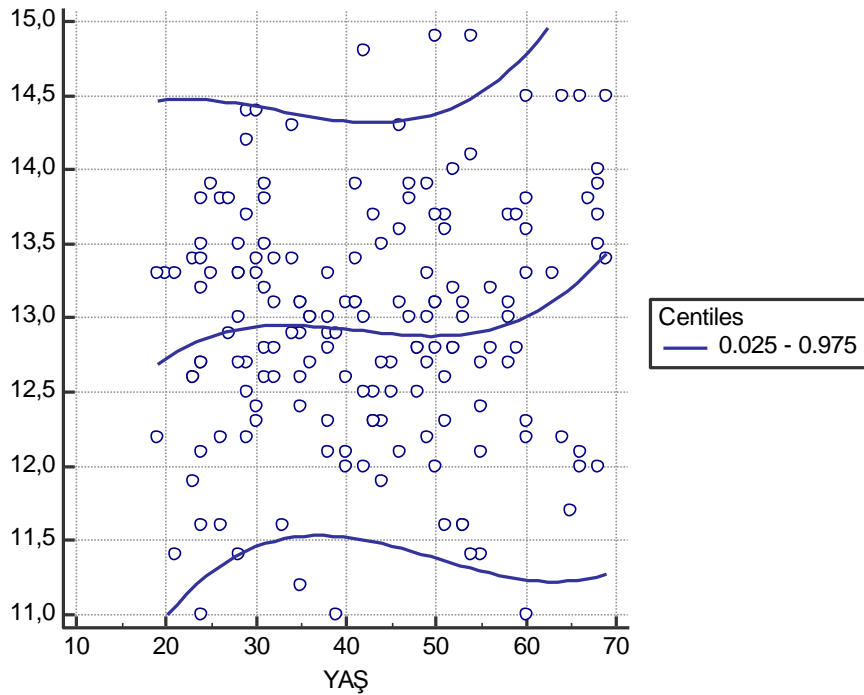


Şekil-6: Erkeklerde RBC'nin yaşa göre dağılım grafiği



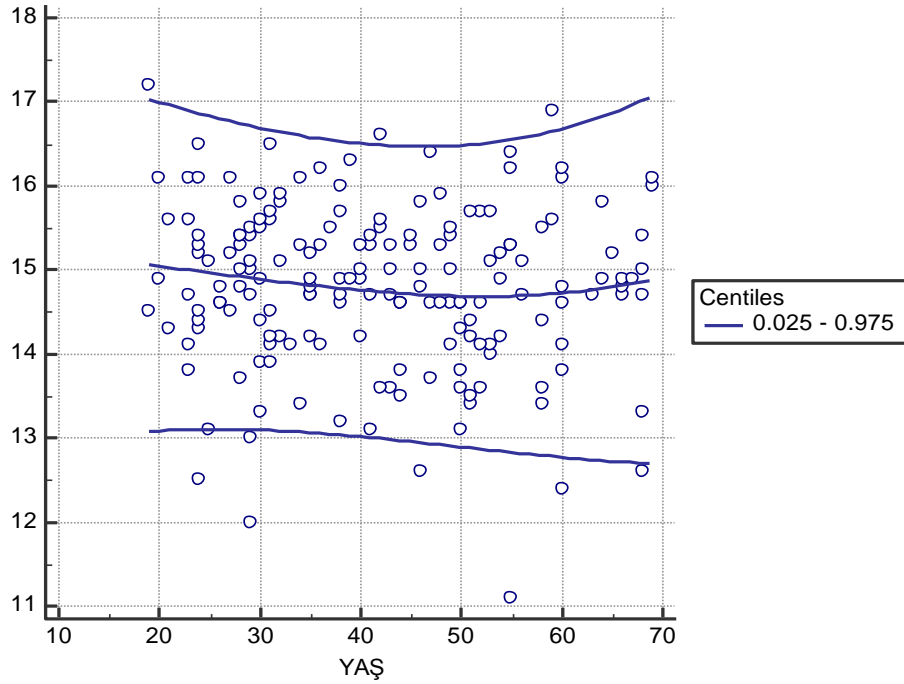
RBC sayısı, bayanlarda 50 yaşında sonra artış gösterirken, erkeklerde yaşla birlikte azalma gözlenmektedir.

Şekil-7: Bayanlarda Hb'nin yaşa göre dağılım grafiği



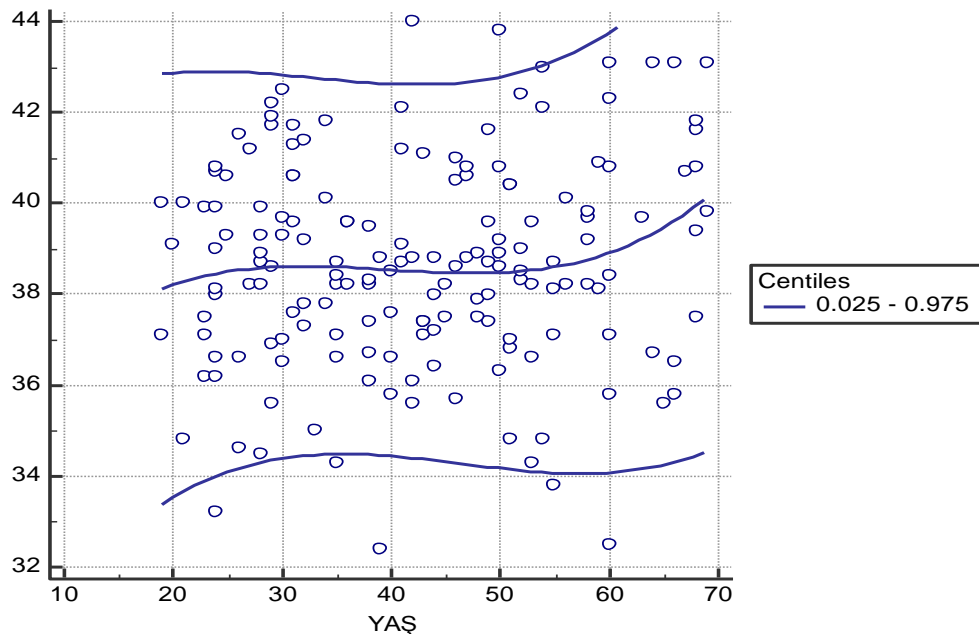


Şekil-8: Erkeklerde Hb'nin yaşa göre dağılım grafiği

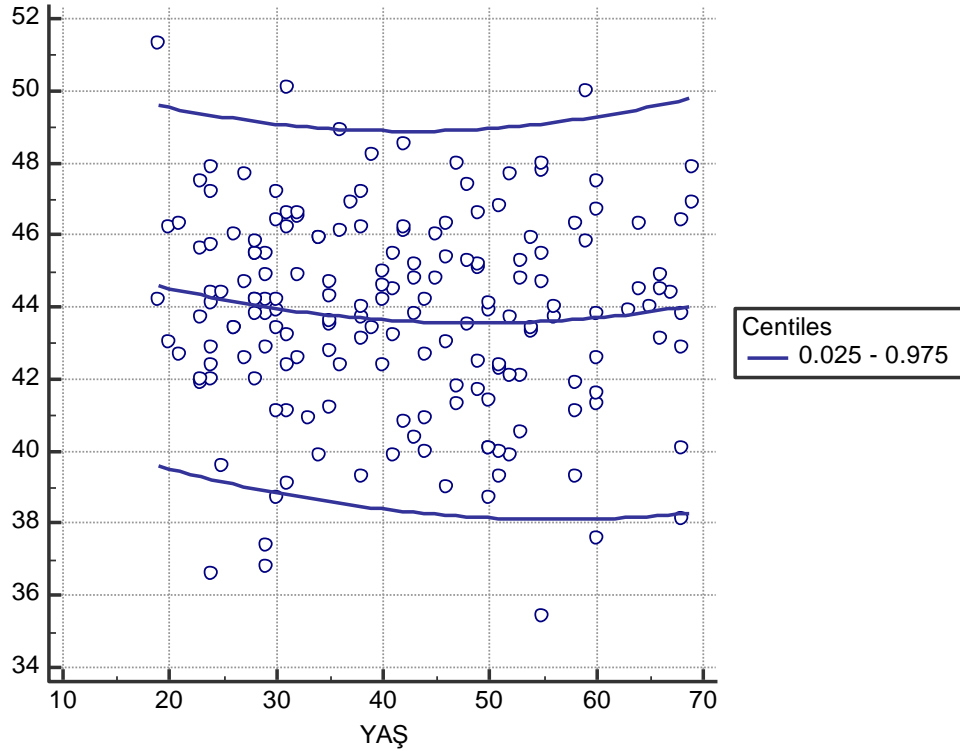


Hb değeri bayanlarda 20-30 ve 50-70 yaş arasında artış gösterirken, 30-50 yaş arasında azalma eğilimindedir. Erkeklerde Hb ortalama değeri 18-55 yaş arasında azalma gösterirken, 55-70 yaş arasında artma eğilimindedir. 2,5 persentil değeri 18-35 yaş arasında stabil seyrederken, 35 yaşından sonra yaşla birlikte azalmaktadır. 97,5 persentil değerleri ise 18-45 yaş arasında azalma eğilimindeyken, 45-70 yaş arasında artış göstermektedir.

Şekil -9: Bayanlarda HCT'nin yaşa göre dağılım grafiği

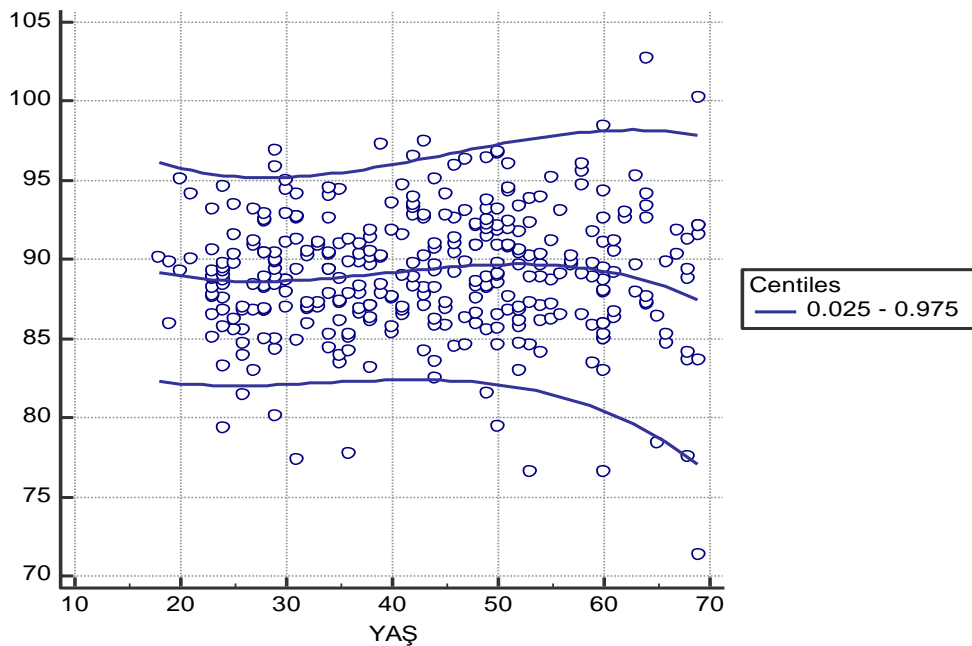


Şekil-10: Erkeklerde HCT'nin yaşa göre dağılım grafiği



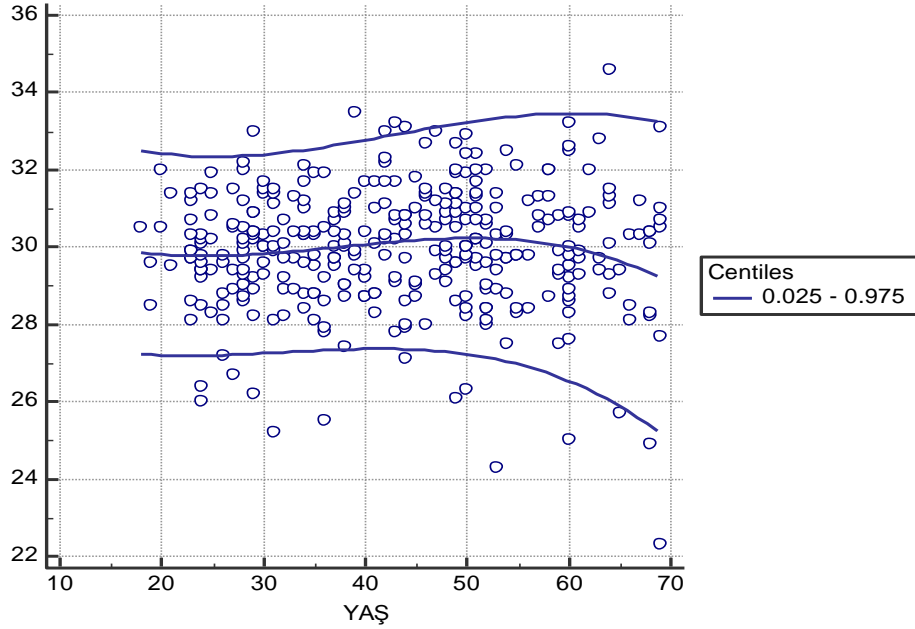
HCT değeri bayanlarda 20-30 ve 50-70 yaş arasında artma eğilimindeyken, 30-50 yaş arasında azalma eğilimindedir. Erkeklerde HCT değeri 20-50 yaş arasında azalma eğilimindeyken, 50 yaşında sonra ortalama ve 97.5 persentil değerleri artma eğiliminde iken 2.5 persentil değeri stabil seyretmektedir.

Şekil-11: MCV'nin yaşa göre dağılım grafiği



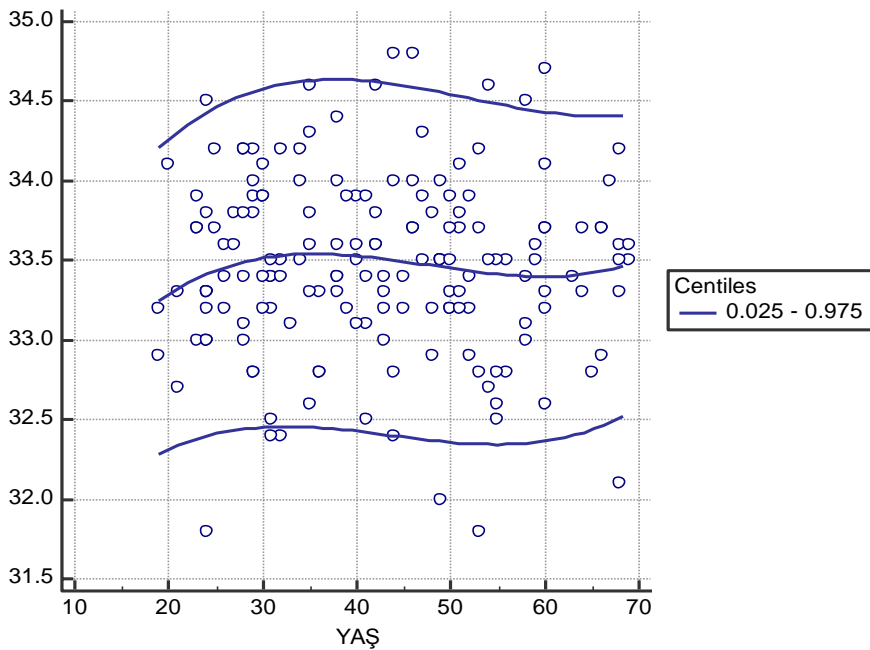
MCV ortalama değeri, 55 yaşından sonra düşme eğilimi göstermektedir. 2,5 persentil değeri 50 yaşından sonra düşme eğilimi gösterirken, 97,5 persentil değeri ise 30 yaşından sonra artma eğilimindedir.

Şekil-12: MCH'nin yaşa göre dağılım grafiği

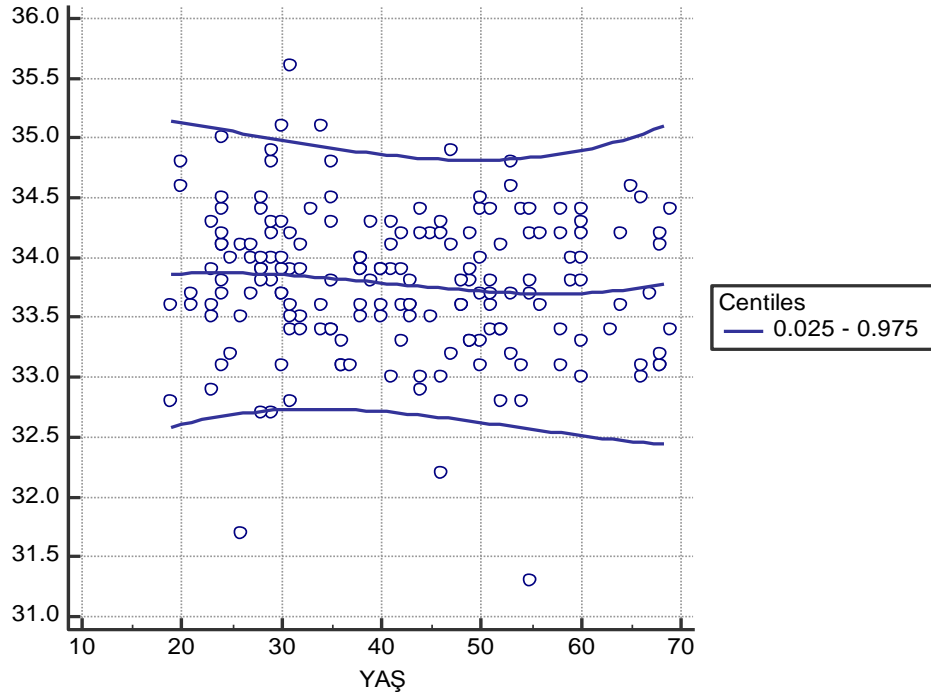


MCH, 55 yaşından sonra düşme eğilimi göstermektedir.

Şekil-13: Bayanlarda MCHC'nin yaşa göre dağılım grafiği

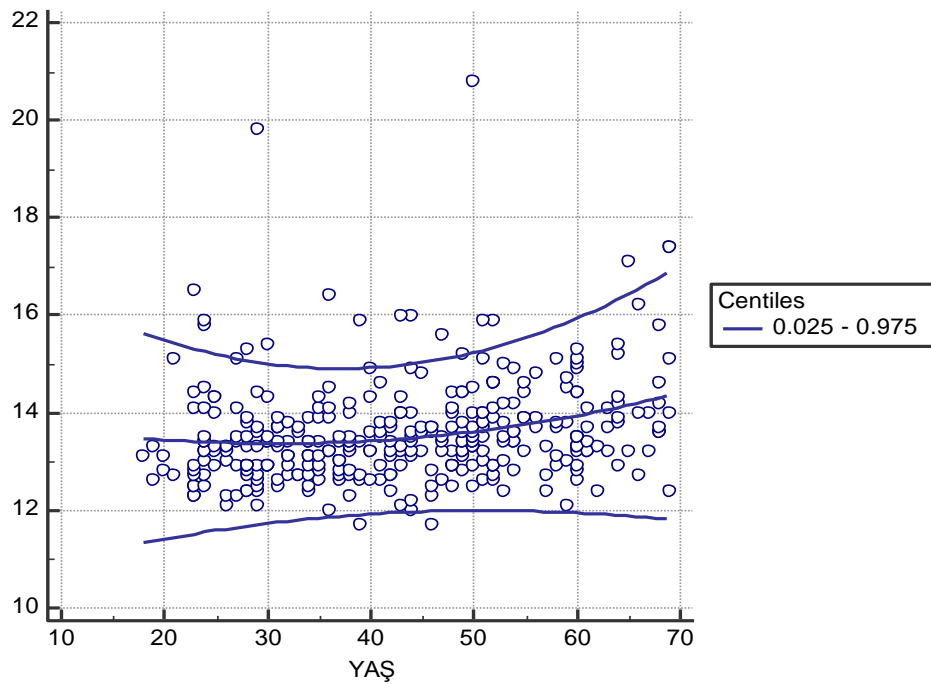


Şekil -14: Erkeklerde MCHC'nin yaşa göre dağılım grafiği



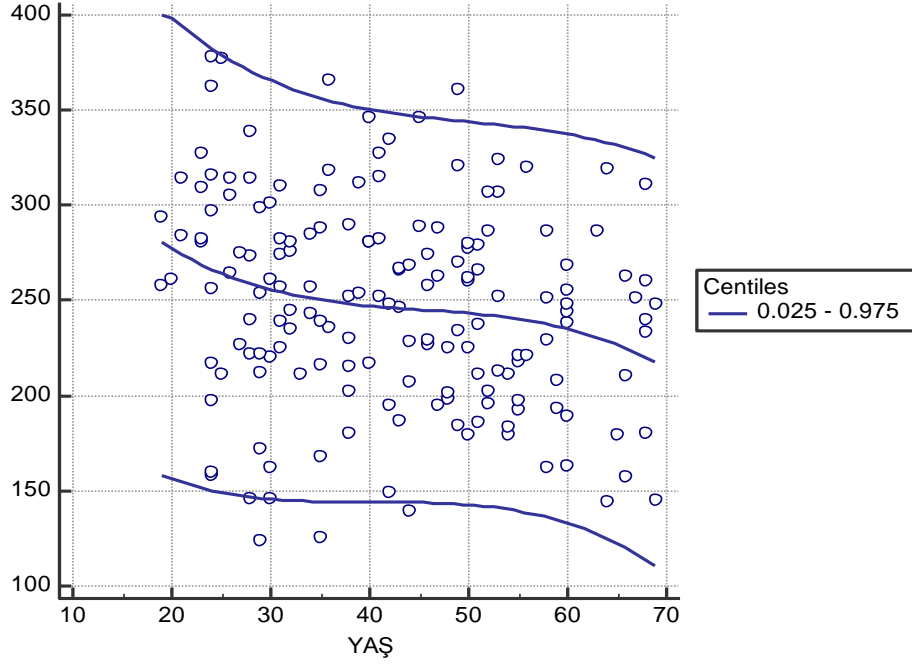
MCHC, bayanlarda 20-30 ve 60-70 yaş aralığında artma eğilimindeyken, 40-60 yaş aralığında azalma eğilimindedir. Erkeklerde ise 30-60 yaş aralığında hafif düşme eğiliminde, 60-70 arasında ise hafif artma eğilimindedir.

Şekil-15: RDW'nin yaşa göre dağılım grafiği

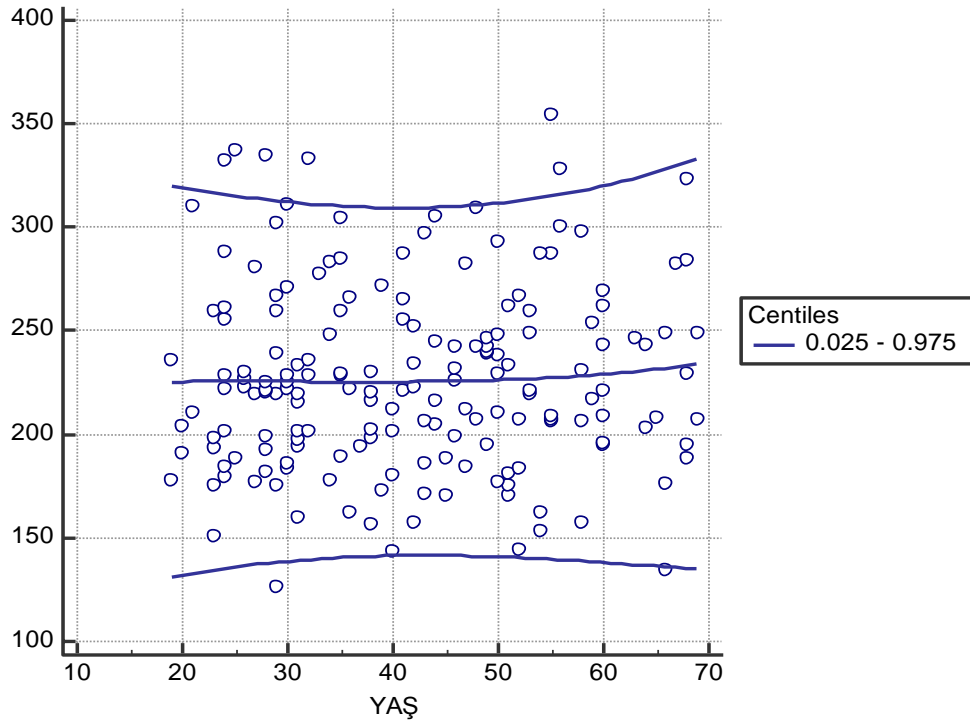


RDW, 40 yaşından sonra yaşla birlikte artış göstermektedir.

Şekil-16: Bayanlarda PLT'nin yaşa göre dağılım grafiği

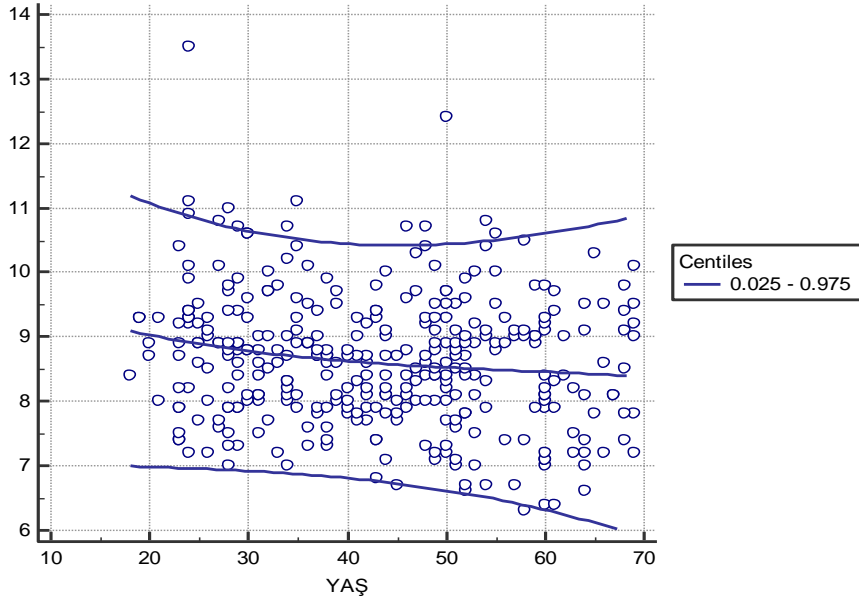


Şekil-17: Erkeklerde PLT'nin yaşa göre dağılım grafiği



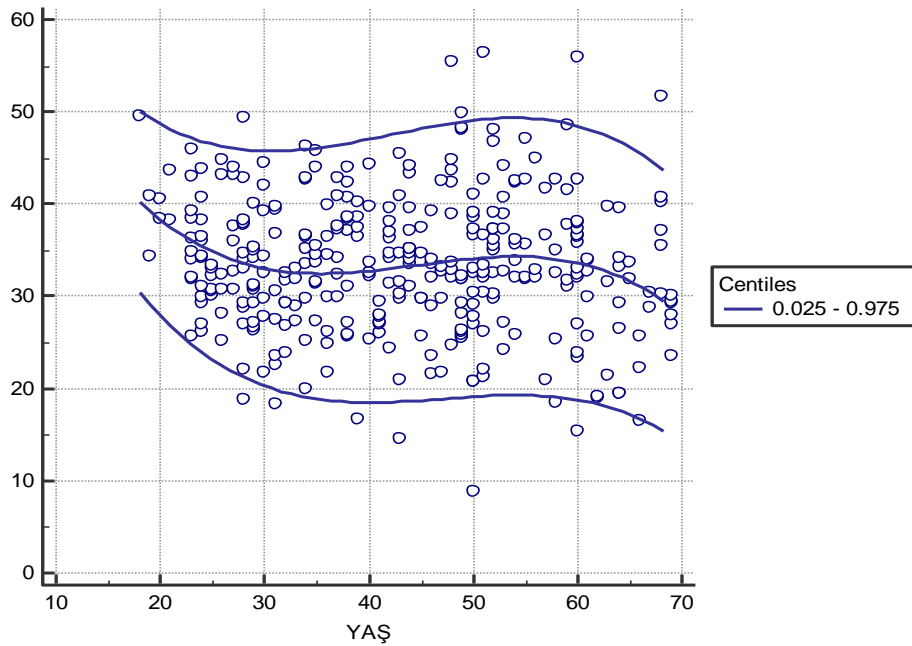
PLT, bayanlarda yaşla birlikte azalma gösterirken, erkeklerde yaşla birlikte hafif artma eğilimindedir.

Şekil-18: MPV'nin yaşa göre dağılım grafiği



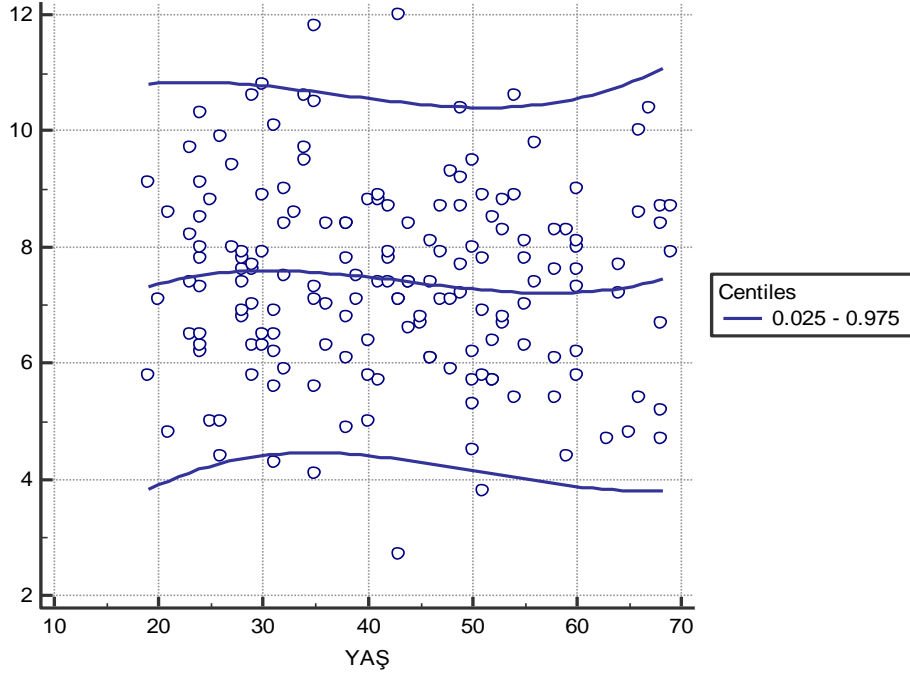
MPV, yaşla ters orantılı olup yaş arttıkça azalma eğilimindedir.

Şekil-19: LY% 'nin yaşa göre dağılım grafiği

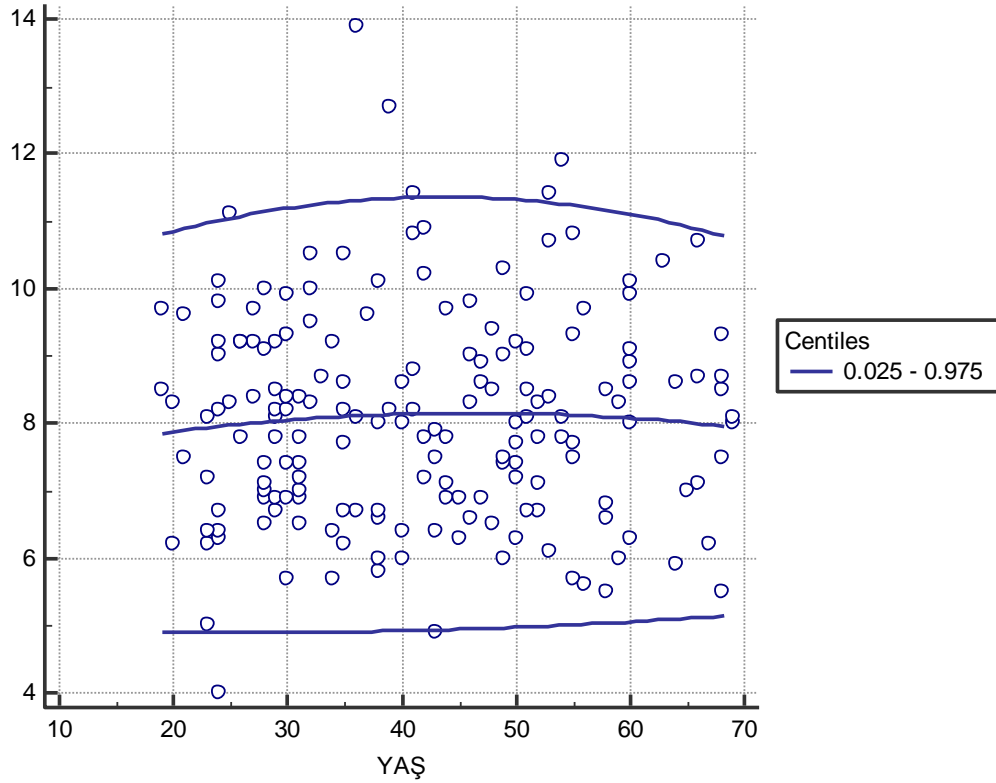


LY%, 18-35 ve 55-70 yaş aralığında düşme gösterirken, 35-55 arasında artma eğilimindedir.

Şekil-20: Bayanlarda MO% 'nin yaşa göre dağılım grafiği

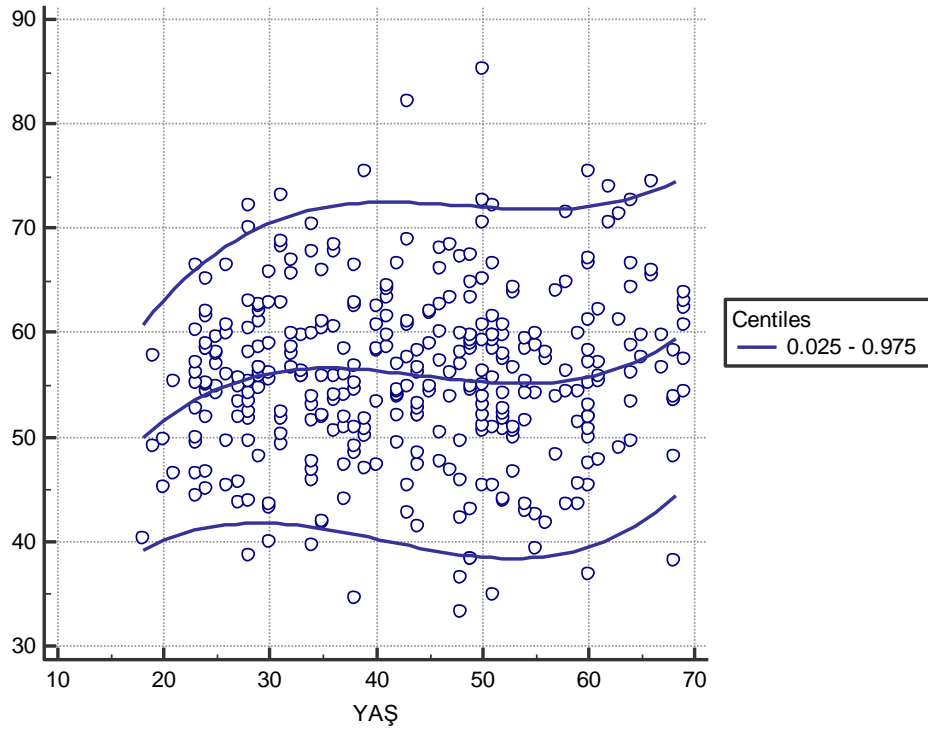


Şekil-21: Erkeklerde MO% 'nin yaşa göre dağılım grafiği



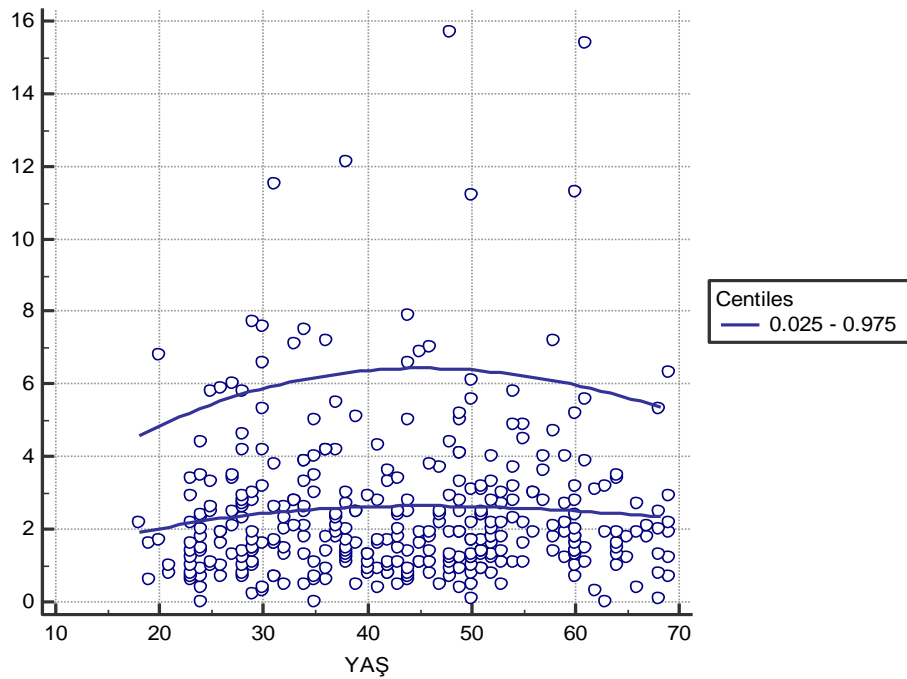
MO%, erkeklerde ve bayanlarda yaşla beraber çok fazla değişkenlik göstermemektedir.

Şekil-22: NE % 'nin yaşa göre dağılım grafiği



NE%, 18-35 ve 55-70 yaş aralığında artış gösterirken, 35-55 arasında değişkenlik göstermemektedir.

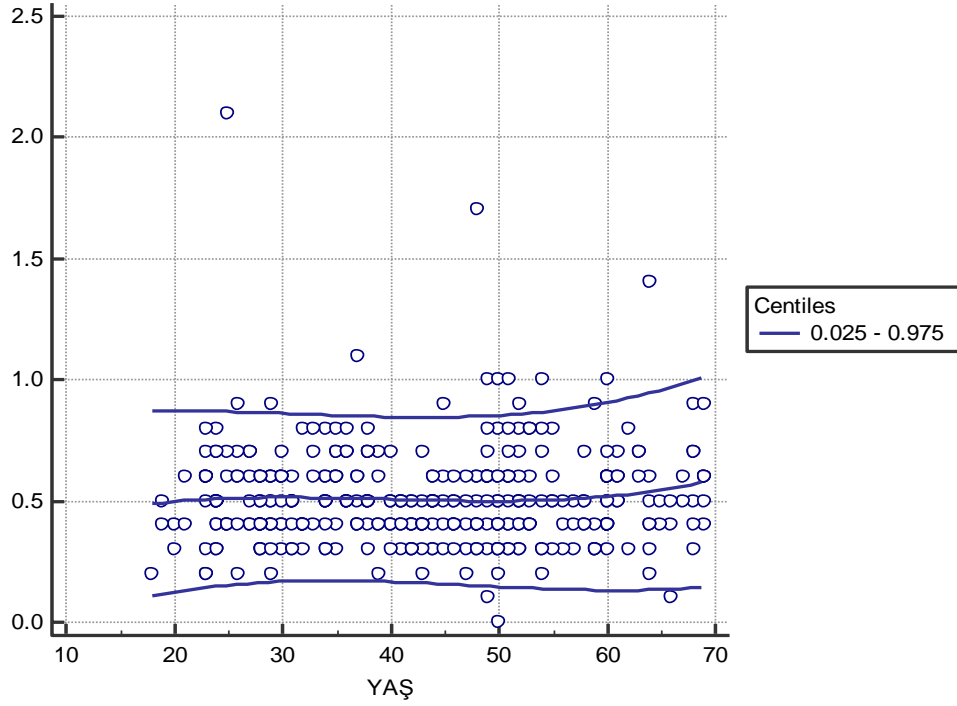
Şekil-23: EO% 'nin yaşa göre dağılım grafiği





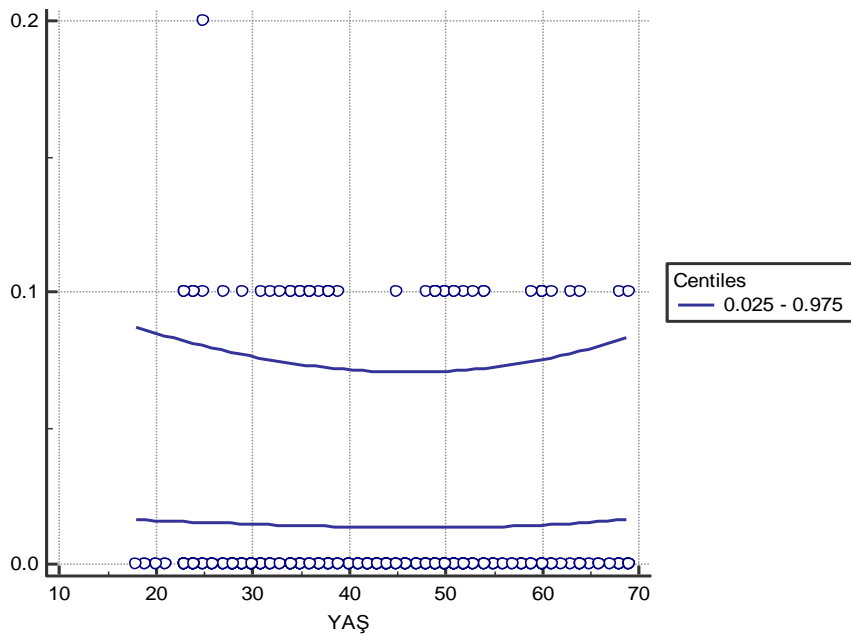
EO%, 18-35 yaş aralığında hafif artma eğilimindeyken, 35-70 arasında değişkenlik göstermemektedir.

Şekil-24: BA% 'nin yaşa göre dağılım grafiği



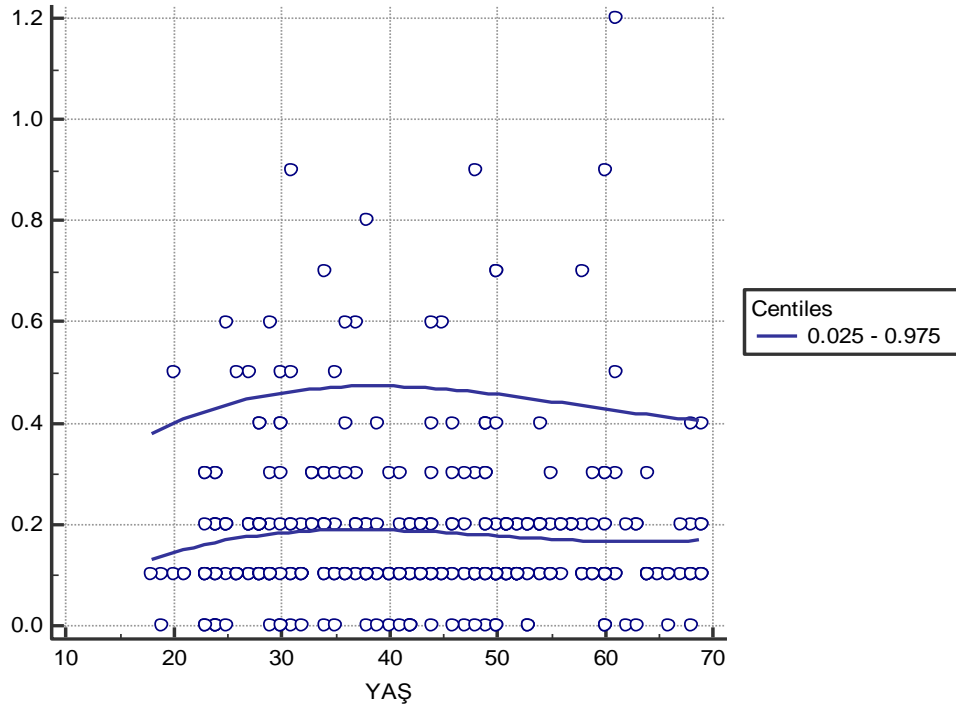
BA%, 18-60 yaş aralığında değişkenlik olmamaktayken, 60-70 arasında hafif artma eğilimi göstermektedir.

Şekil-25: BA# 'nin yaşa göre dağılım grafiği



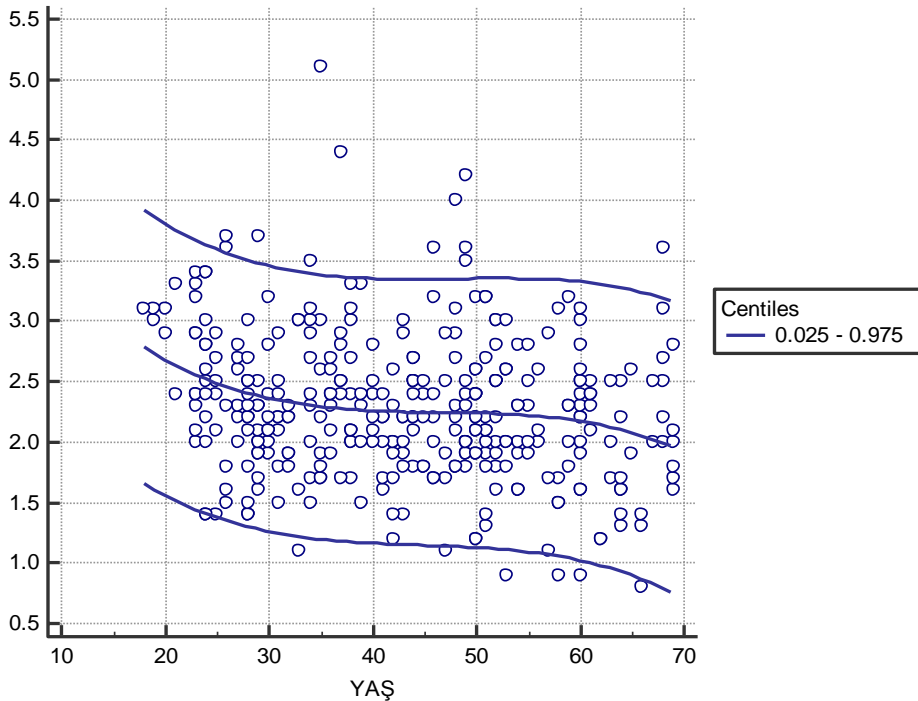
BA#, yaşla beraber çok fazla değişkenlik göstermemektedir.

Şekil-26: EO #’nin yaşa göre dağılım grafiği



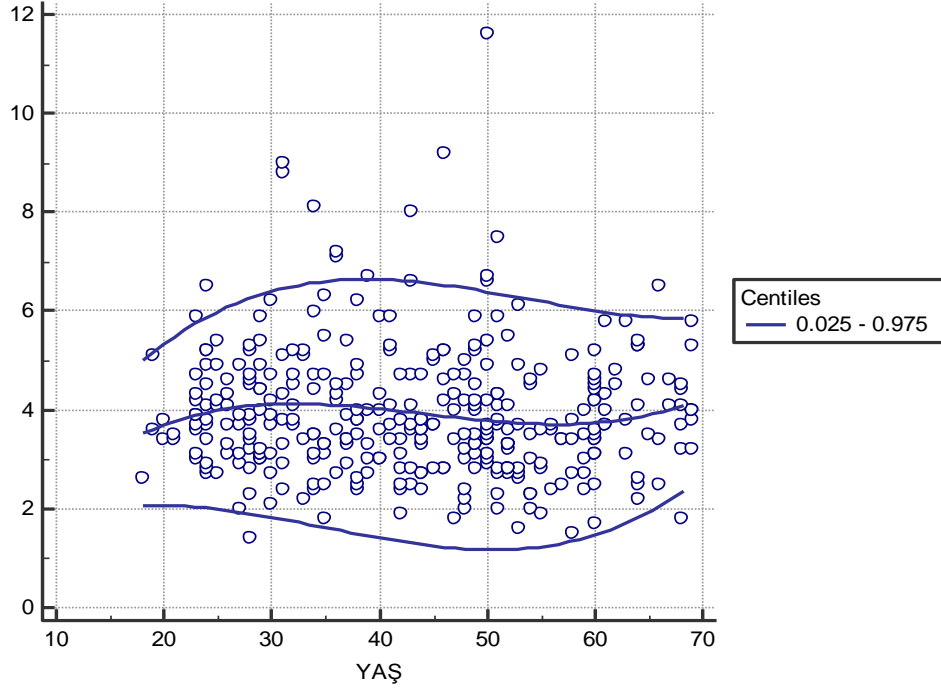
EO#, 20-30 yaş aralığında artış göstermekteyken, 45-55 yaş arasında hafif düşme eğiliminde ve diğer yaş dönemlerinde ise değişkenlik göstermemektedir.

Şekil-27: LY#’nin yaşa göre dağılım grafiği



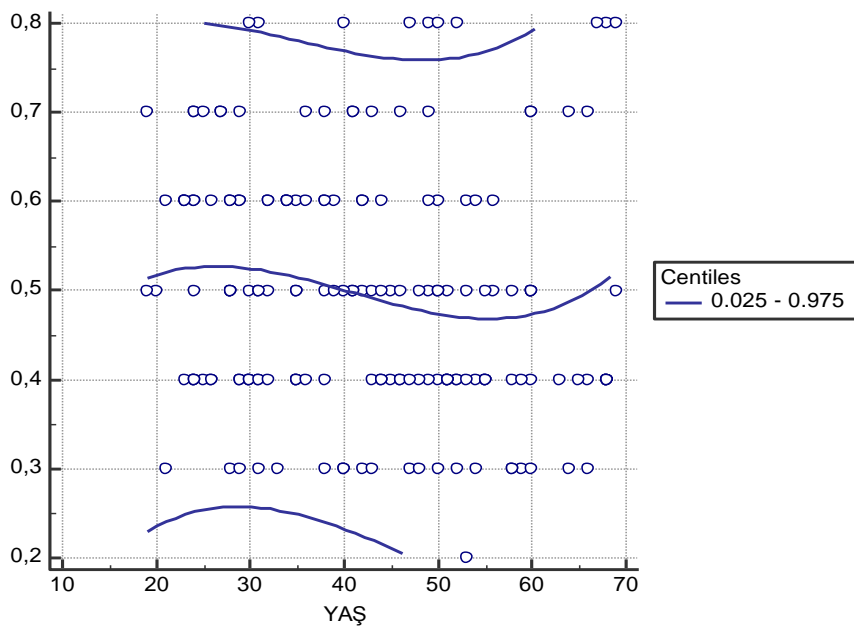
LY#, yaşla ters orantılı olup yaş arttıkça azalma eğilimindedir.

Şekil-28: NE#'nin yaşa göre dağılım grafiği

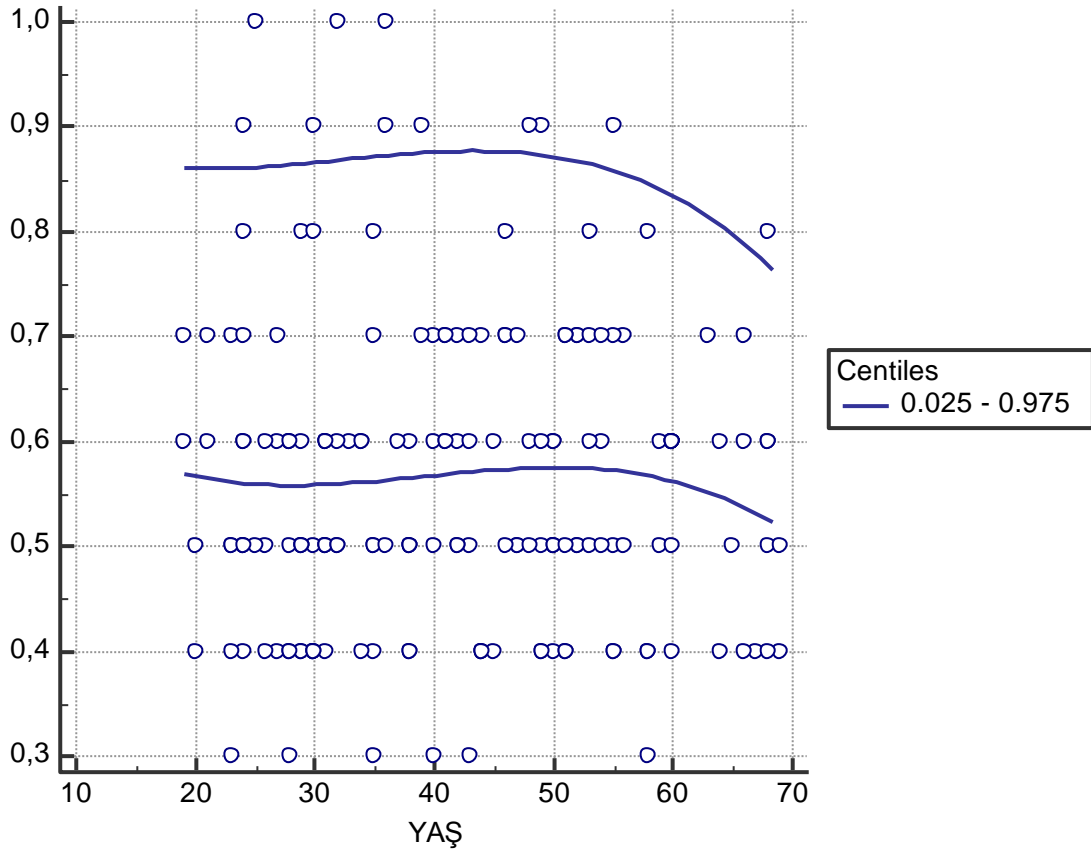


NE#, 18-30 ve 55-70 yaş aralığında hafif artış gösterirken 30-55 arasında hafif düşme eğilimindedir.

Şekil-29: Bayanlarda MO#'nin yaşa göre dağılım grafiği

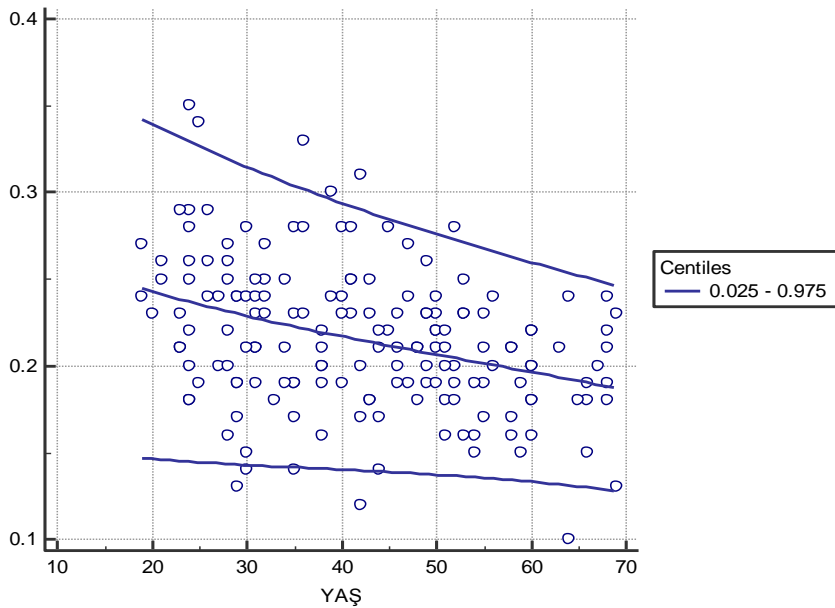


Şekil-30: Erkeklerde MO#'nin yaşa göre dağılım grafiği

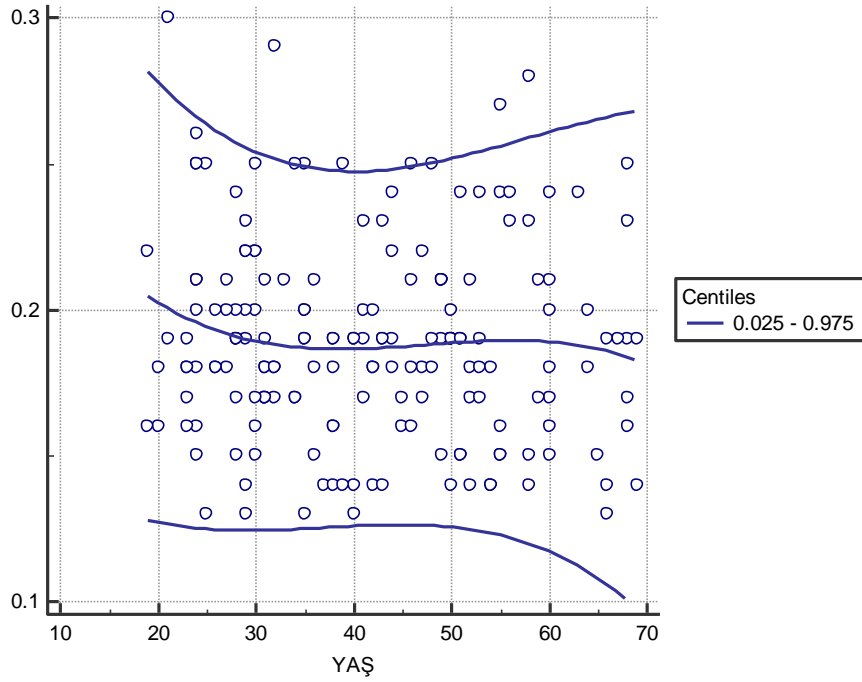


MO# ortalama değeri bayanlarda 20-30 ve 55-70 yaş arasında artış gösterirken 30-55 yaş arasında azalma eğilimindedir. Erkeklerde 20-50 yaş arasında stabil seyrederken 50 yaşında sonra azalma eğilimindedir.

Şekil-31: Bayanlarda PCT'nin yaşa göre dağılım grafiği

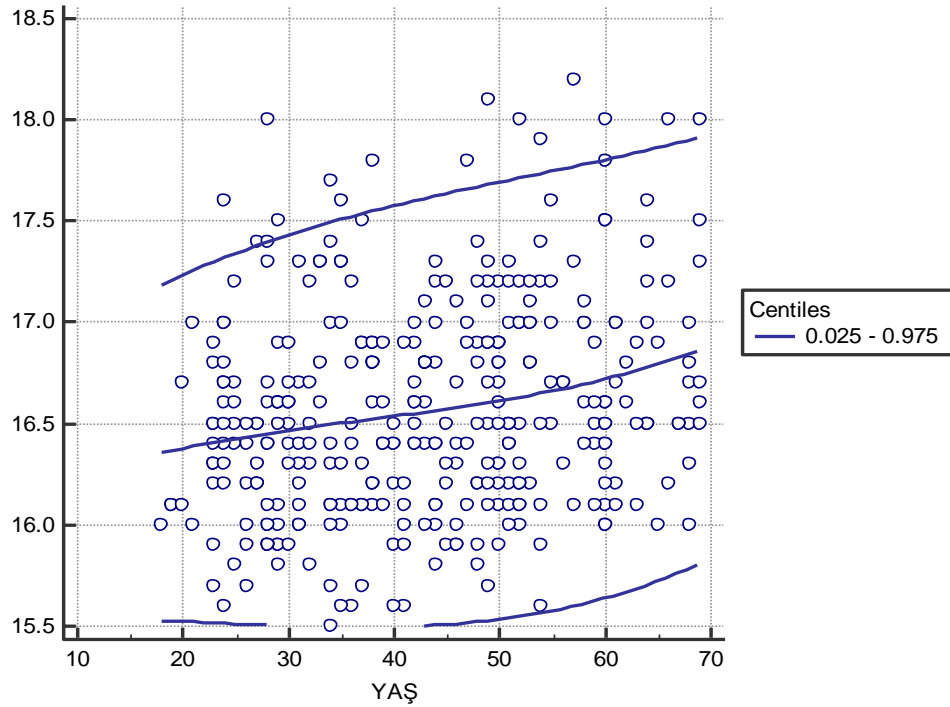


Şekil-32: Erkeklerde PCT'nin yaşa göre dağılım grafiği



Bayanlarda PCT, yaş arttıkça azalma göstermektedir. Erkeklerde ise 18-35 ve 60-70 yaşları arasında düşme eğilimindeyken, 35-60 yaş arasında fazla fark görülmemektedir.

Şekil-33: PDW'nin yaşa göre dağılım grafiği



PDW yaşla birlikte artış göstermektedir.

Çalışmamızın farklı alt gruplara göre değerlendirilmesi tablo 7,8,9'da görülmektedir.

Cinsiyet ayrımı yapılmayan parametreler değerlendirildiğinde, 45 yaşın altında ve üstünde olan kişiler arasında RDW, LY # ve PDW; yüksek tansiyonu olan ve olmayan kişiler arasında RDW, LY%, NE%, NE#, PDW; sigara içenler ve içmeyenler arasında WBC, MCH, EO#; doktor kontrolünde olan ve olmayanlar arasında RDW, LY%, NE%, BA%, LY#, PDW; ağrı kesici kullananlar ve kullanmayanlar arasında LY%, NE%, LY#; sürekli ilaç kullananlar ve kullanmayanlar arasında RDW, LY%, NE%, BA%, LY#, PDW parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kalıtsal hastalık öyküsü olan ve olmayanlar arasında parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-7).



Tablo-7: Cinsiyet ayrımı yapılmayan parametrelerde farklı alt grupların incelenmesi

Alt gruplar / Testler	WBC	MCV	MCH	RDW	MPV	LY%	NE%	EO%	BA%	BA #	EO#	LY#	NE#	PDW
YAŞ (45 yaş altı ve üstü)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (M)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	V (S)	Y (M)	V (M)
YÜKSEK TANSİYON	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (M)	Y (S)	V (S)	V (S)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	V (M)	V (M)
SİGARA	V (S)	Y (S)	V (S)	Y (M)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	V (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)
DOKTOR KONTROLÜNDE	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (M)	Y (S)	V (S)	V (S)	Y (M)	V (M)	Y (M)	Y (M)	V (M)	Y (M)	V (M)
KALITSAL HASTALIK	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)
AĞRI KESİCİ KULLANIMI	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (S)	V (S)	V (S)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	Y (M)	V (M)	Y (S)	Y (M)
SÜREKLİ İLAÇ KULLANIMI	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (M)	Y (S)	V (S)	V (S)	Y (M)	V (M)	Y (M)	Y (M)	V (M)	Y (M)	V (M)

V: İstatiksel olarak anlamlı fark vardır. (p<0.05)

Y: İstatiksel olarak anlamlı fark yoktur. (p> 0.05)

(S): Student t testine göre değerlendirilmiştir.

(M): Mann Whitney U testine göre değerlendirilmiştir.

Cinsiyet ayrımı yapılan parametrelerde farklı alt gruplar bayanlarda değerlendirildiğinde, 45 yaşın altında ve üstünde olan kişiler arasında MO# ve PCT; doktor kontrolünde olan ve olmayanlar arasında MCHC, MO# ve PCT; kalıtsal hastalık öyküsü olan ve olmayanlar arasında PLT, sürekli ilaç kullananlar ve kullanmayanlar arasında MO% ve PCT parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Yüksek tansiyonu olan ve olmayan, sigara içenler ve içmeyenler, ağrı kesici kullananlar ve kullanmayanlar arasında parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo-8).

Tablo-8: Cinsiyet ayrımı yapılan parametrelerde farklı alt grupların bayanlarda incelenmesi

Alt gruplar / Testler	RBC	HGB	HCT	MCHC	PLT	MO%	MO#	PCT
YAŞ (45 yaş altı ve üstü)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (M)	V (S)
YÜKSEK TANSİYON	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (S)
SİGARA	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (S)
DOKTOR KONTROLÜNDE	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (S)	Y (S)	Y (S)	V (M)	V (S)
KALITSAL HASTALIK	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (S)	Y (S)	Y (M)	Y (S)
AĞRI KESİCİ KULLANIMI	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (S)
SÜREKLİ İLAÇ KULLANIMI	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (S)	Y (M)	V (S)

V: İstatistiksel olarak anlamlı fark vardır. ( $p < 0.05$ )

Y: İstatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ( $p > 0.05$ )

(S): Student t testine göre değerlendirilmiştir.

(M): Mann Whitney U testine göre değerlendirilmiştir.

Cinsiyet ayrımı yapılan parametrelerde farklı alt grupların erkeklerde değerlendirildiğinde, 45 yaşın altında ve üstünde olan kişiler arasında RBC, PLT, PCT parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Diğer alt gruplardaki parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo-9).



Tablo-9: Cinsiyet ayrımı yapılan parametrelerde farklı alt grupların erkeklerde incelenmesi

Alt gruplar / Testler	RBC	HGB	HCT	MCHC	PLT	MO%	MO#	PCT
YAŞ (45 yaş altı ve üstü)	V (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	V (S)	Y (S)	Y (M)	V (S)
YÜKSEK TANSİYON	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)
SİGARA	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)
DOKTOR KONTROLÜNDE	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)
KALITSAL HASTALIK	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)
AĞRI KESİCİ KULLANIMI	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)
SÜREKLİ İLAÇ KULLANIMI	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (S)	Y (M)	Y (M)

V: İstatiksel olarak anlamlı fark vardır. ( $p < 0.05$ )

Y: İstatiksel olarak anlamlı fark yoktur. ( $p > 0.05$ )

(S): Student t testine göre değerlendirilmiştir.

(M): Mann Whitney U testine göre değerlendirilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Referans aralıklarının hesaplanması oldukça zahmetlidir. Her laboratuvar tarafından hesaplanamamaktadır. Fakat, her toplum için hesaplanması da zorunludur. Önerilen hesaplama yöntemlerine göre geliştirdiğimiz protokolün uygulanabilirliğini değerlendirmek, zahmetli fakat gerekli olan bu hesaplamaları pratik bir hale getirmek çalışmamızın temel amaçlarındandı (44). Çalışmamızda anket yöntemiyle seçtiğimiz erişkin, sağlıklı gönüllülerden elde edilen örneklerden 22 hemogram parametresinin referans aralıkları hesaplandı.

İlk aşama referans bireylerin seçimi basamağıdır. Her analit için cinsiyet ve yaş grupları alt gruplarının en az 120 bireyden oluşması gereği birey seçimi aşamasında önemli zorluğu oluşturdu (44). Referans grubu oluşturacak bireyleri, insülin ya da oral ilaçla tedavi edilen şeker hastalığı olanlar, kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı olanlar, ciddi hastalığı gösteren kan sonucu olanlar, son 4 hafta içinde hastanede yatanlar, son 3 ay içinde kan bağışında bulunanlar, HBV, HCV, HIV taşıyıcılığı olanlar, hamile olanlar ya da 1 yaş altı çocuğı olanlar ve son 3 ay içinde bir araştırma ürünü ile ilgili araştırmaya katılanları dahil etmeyerek oluşturduk. Çalışmamızda yaş sınırını 18–69 olarak belirledik ve homojenliğı sağlamak için her dekatta eşit sayıda kişi almaya özen gösterdik. Alt grup araştırmasında kişi sayımızın 120'nin üzerinde olduğı cinsiyete göre ayırım yapıldı. IFCC'nin önerileri doğrultusunda diğere alt grupların (yaş, egzersiz, ilaç kullanımı vb.) ayırımını kişi sayısı yeterli olmadığından yapılamadı.

RBC, Hb, HCT, MCHC, PLT, MO%, MO#, PCT testleri Harris-Boyd yöntemine göre cinsiyetler arası anlamlı fark gösterdi ve bu testlerin referans aralıkları ayrı ayrı hesaplandı.

Laboratuvarımızda referans verilerin toplanması ve analizleri sırasında iç kalite kontrol sonuçları incelendiğı zaman, gün içi ve günler arası aritmetik ortalamaları firma sınırları arasında bulundu (Tablo-2). Değişkenlik katsayıları da tıbben analitik kalite gerekliliklerine ve Avrupa biyolojik değişkenlik temeline dayalı hedefe göre değerlendirildiğı zaman kabul edilen sınırlarda gözlendi (44).

Referans aralık konusu gelişen yeni testler ve ölçüm yöntemleri nedeniyle oldukça günceldir. Yıllar içinde çok yol kat edilmesine rağmen çalışmaların standardizasyonunda ve kullanılan yöntemler konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneğin çalışmamızın sonuçlarını yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda her çalışmada kullanılan referans birey dahil etme, uç değer atılımı, cinsiyet açısından alt gruplara ayırma ve referans aralık hesaplamada kullanılan istatistik yöntemlerin birbirinden farklı oluşu çalışmalar arası karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir.

Referans aralıklarını hesaplamada kullanılan yöntemlerin standardizasyonu yönünde birbirlerinden farkları ve üstünlükleri incelenerek çalışmalar yapılması yararlı olabilir. Bu durumda farklı bölgelerde yapılan çalışmaların karşılaştırılmasının daha sağlıklı olabileceğini düşünüyoruz.

Tablo-10'da çalışma sonucu elde edilen özet referans aralık verileri ile üretici firmanın sunduğu referans aralık verileri bir arada sunulmuştur.

Tablo-10: Çalışmamızın ve üretici firmanın referans aralıkları

Analit	Birim	Cinsiyet	Alt ve üst limit		Üretici referans aralıkları	
WBC	10 <sup>3</sup> cells/μL	K&E	3.71	10.19	K&E	4.8-10.8
MCV	fL	K&E	81.25	96.91	K&E	80-94
MCH	pg	K&E	26.85	33.09	K&E	27-31
MPV	fL	K&E	6.62	10.64	K&E	7.4-11
LY%	%	K&E	18.95	47.96	K&E	20.5-45.5
NE%	%	K&E	39.62	71.94	K&E	43-65
RDW	%	K&E	12.20	16.00	K&E	11.6-16.5
EO%	%	K&E	0.4	7.60	K&E	0.9-2.9
BA%	%	K&E	0.2	1.0	K&E	0.2-1
BA#	10 <sup>3</sup> cells/μL	K&E	0	0.1	K&E	0-0.1
EO#	10 <sup>3</sup> cells/μL	K&E	0	0.70	K&E	0-2
LY#	10 <sup>3</sup> cells/μL	K&E	1.2	3.6	K&E	1.3-2.9
NE#	10 <sup>3</sup> cells/μL	K&E	1.91	7.08	K&E	2.2-4.8
PDW	%	K&E	15.7	17.8	K&E	0-99.9
RBC	10 <sup>6</sup> cells/μL	K:	3.76	4.95	K&E	4-6
		E :	4.23	5.61		
Hb	g/dL	K:	11.33	14.56	K&E	12-17
		E :	12.89	16.73		
Hct	%	K:	34.14	43.18	K&E	42-52
		E :	38.38	49.25		
MCHC	g/dL	K:	32.36	34.57	K&E	32-36
		E :	32.60	34.98		
Plt	10 <sup>3</sup> cells/μL	K:	141	355	K&E	130-400
		E :	138	315		
MO %	%	K:	4.17	10.66	K&E	5.5-11.7
		E :	4.95	11.19		
MO #	10 <sup>3</sup> cells/μL	K:	0.3	0.8	K&E	0.3-0.8
		E :	0.3	0.9		
Pct	%	K:	0.13	0.30	K&E	0-0.99
		E :	0.13	0.26		

K: Kadın, E: Erkek

Tablo-10 incelendiğinde MCV, MCH, LY%, BA%, BA#, EO#, LY#, NE#, RBC, Hb, MCHC, PLT ve MO# parametrelerinin alt limitleri uyumlu bulundu. WBC, MPV, NE%, EO%, MO% ve PCT testlerinin alt limitleri üreticiden düşük bulundu. RDW, PDW ve HCT testlerinin alt limitleri üreticiden yüksekti. RDW, BA%, BA#, Hb, MO# testlerinin üst limit değerleri üretici firmanın değerleriyle uyumlu olduğu gözlemlendi. WBC, MCV, MPV, EO#, PDW, RBC, HCT, MCHC, PLT, MO% ve PCT testlerinin üst limitleri üreticiye göre düşük bulundu. MCH, LY%, NE%, EO%, LY# ve NE# parametrelerinin üst limitleri üreticiye göre daha yüksekti.

Üreticinin referans aralıkları ülkemiz dışında farklı toplumlarda yapılmış olup çalışmamızla farklılıkların sebebinin büyük ölçüde ırk, sosyoekonomik düzey, beslenme şartları ve yaşanılan bölgenin konumu olduğunu düşünmekteyiz.

Ülkemizde bu konuda yapılan fazla bir çalışma yoktur. Bölgesel farklılıkların analitler üzerine etkisinin incelenmesi için referans aralık konusunda daha çok çalışmalar yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Tablo-11’de çalışma sonucu elde edilen eritrosit parametrelerinin referans aralık verileri ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralık verileri bir arada sunulmuştur.

Tablo-11: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz eritrosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması

	RBC	Hb	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW
Bizim çalışma	E: 4.23 - 5.61 K: 3.76 - 4.95	E: 12.89 - 16.73 K: 11.33 - 14.56	E: 38.38 - 49.25 K: 34.14 - 43.18	81.25-96.91	26.85-33.09	E: 32.60 - 34.98 K: 32.36 - 34.57	12.20 - 16.00
Kaya H ve ark. (45) (Erzurum)	E: 4.32 - 5.92 K: 3.84 - 5.44	E: 12.8 - 18 K: 11.2 - 16	E: 37.2 - 52.2 K: 32.4 - 47.6	E: 80.2 - 96.2 K: 77.5 - 95.9	E: 27 - 33.4 K: 25.8 - 30	E: 32.3 - 35.9 K: 36.2 - 39.8	
Sundaram M ve ark. (46) (Güney Hindistan)	E: 4.4 - 5.7 K: 3.8 - 5.0	E: 12 - 17 K: 10 - 15	E: 38 - 49 K: 32 - 42	75 - 95	24 - 34	31 - 37	
Sairam S ve ark. (47) (Hindistan)	E: 4.5 - 5.5 K: 3.5 - 5.2	E: 12.3 - 17 K: 9.9 - 14.3	E: 38 - 49 K: 32 - 42	75 - 95	E: 26 - 33 K: 23 - 32	E: 31 - 36 K: 30 - 35	
Sirdah MM ve ark (48) (Filistin)	E(s. +) : 4.3 - 6 E(s. -) : 4.3 - 6 K: 3.8 - 5.5	E(s. +) : 12.9 - 17.2 E(s. -) : 12.5 - 16.8 K: 9.7 - 14.3	E(s. +) : 38.7 - 51.5 E(s. -) : 37.7 - 50.3 K: 30.3 - 43.7	E(s. +) : 75.3 - 97.7 E(s. -) : 72.2 - 95.7 K: 62.67 - 95	E(s. +) : 24.1 - 33.7 E(s. -) : 23 - 32. K: 19.5 - 32	E(s. +) : 30.8 - 36.4 E(s. -) : 30.7-36.2 K: 30.1 - 35.3	E(s. +) : 12.6-16.8 E(s. -) : 12.6 - 16.8 K: 12.6 - 20.1
Sehgal KK ve ark. (49)	4.2 - 6.02	12.15 - 16.94	38.23 - 52.16	81.13 - 93.45	25.79 - 30.52	30.85 - 34.48	12.3 - 15.14
Dosoo DK ve ark. (50) (Gana)	E: 3.79 - 5.96 K: 3.09 - 5.3	E: 11.3 - 16.4 K: 8.8 - 14.4	E: 33.2 - 50.5 K: 26.4 - 45	E: 70 - 98 K: 73 - 96	22.6 - 33.5	30.5 - 36.2	11.5 - 16.7

Tablo-11: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz eritrosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması (Devamı)

	RBC	Hb	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW
Koram K ve ark (S. Gana) (51)		E: 11.7 - 16.5 K: 9.1 - 14	E: 37.1 - 51.4 K: 29.1 - 43.6				
Kibaya RS ve ark. (52) (Kenya)	E: 4.4 - 6.3 K: 3.7 - 5.6	E: 8.3 - 11.3 K: 5.9 - 10	E: 40 - 50 K: 30 - 50	69-97	22.4 - 33.5	32.2 - 33.5	
Karita E ve ark. (53) (Afrika)	E: 4 - 6.4 K: 3.8 - 5.6	E: 12.2 - 17.7 K: 9.5 - 15.8	E: 35 - 50.8 K: 29.4 - 45.4	68 - 98			
Saathoff E ve ark. (54) (Tanzanya)	E: 4.41 - 6.27 K: 3.84 - 5.59	E: 13.7 - 17.7 K: 11.1 - 15.7	E: 40.2 - 53.7 K: 36.2 - 46.8	78 - 98	23.6 - 33.1	30.6 - 34.9	
Kratz A ve ark. (55) (U.S.A)	E: 4.5 - 5.9 K: 4 - 5.2	E: 13.5 - 17.5 K: 12 - 16	E: 41 - 53 K: 36 - 46	80 - 100	26 - 34	31 - 37	
Itterman T ve ark. (56) (Almanya)	E: 3.94 - 5.43 K: 3.64 - 4.93	E: 12.57 - 16.44 K: 11.28 - 14.66	E: 37 - 48 K: 33 - 43				
Osei-Bimpong A. ve ark. (57) (U.K)	E: 3.8 - 5.5 K: 3.6 - 4.8	E: 13 - 17 K: 12 - 15	E: 40 - 50 K: 35 - 45	83 - 101	26 - 32	31 - 35	

Tablo-11: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz eritrosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması (Devamı)

	RBC	Hb	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW
Subhashree AR ve ark. (58)	E: 4.01 - 6.04 K: 3.44 - 5.3	E: 11.13 - 17.4 K: 9.22 - 14.67	E: 33.07 - 49.97 K: 29 - 42.78	72.1 - 91.1	E: 24.1 - 33.4 K: 24 - 31.96	E: 32.1 - 36.9 K: 31 - 36.96	12.3 - 15.59
Ambayya A ve ark. (59)	E<60 y: 4.53 - 5.95 E>60 y: 3.86 - 5.62 K: 3.87-5. 21	E<60 y: 13.5 - 17.4 E>60 y: 11.8 - 16.9 K: 11.6 - 15.1	E<60 y: 40.1 - 50.6 E>60 y: 35.7 - 48.9 K: 35.1 - 44.9	80.6 - 95.5	26.9 - 32.3	31.9 - 35.3	12 - 14.8
Roshan TM ve ark (60) (Malezya)	E: 4.18 - 6.06 K: 3.52 - 5.16	E: 12.01 - 16.53 K: 9.81 - 13.85	E: 37.48 - 49.76 K: 31.76 - 42.4	E: 78.9 - 95.74 K: 77.49 - 94.49	E: 25.38 - 31.1 K: 24.75 - 31.23	E: 30.58 - 34.82 K: 29.43 - 34.35	E : 11.2 - 15.16 K: 11.37 - 15.09
Qiao R ve ark. (61) (Çin)	E: 4.24 - 5.78 K: 3.88 - 5.19	E: 13.4 - 17 K: 11.7 - 15.3	E: 40 - 51 K: 35 - 46	E: 80 - 101 K: 81 - 97	25.9 - 33.6	31.8 - 35.6	11.7 - 14.5
Nordic (kuzey Avrupa ülkeleri) (62)	E: 4.25 - 5.71 K: 3.94 - 5.16	E: 13.4 - 17 K: 11.7 - 15.3	E: 40 - 50 K: 35 - 46	82 - 98	27.1 - 33.3	31.7 - 35.7	

(s. +): Sigara kullanan, (s. -): Sigara kullanmayan



Eritrositlerle ilgili parametrelere bakıldığında, ülkemizde Erzurum ilinde Kaya H ve ark. yaptığı çalışmaya göre MCV ve MCH (erkek) testlerinin alt ve üst limitleri çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde Hb, HCT (her iki cinsiyette), RBC (her iki cinsiyette), MCHC (erkek) uyumluyken, MCV, MCH (bayan) düşük, MCHC (bayan) yüksekti. Üst limitler incelendiğinde ise, MCV, MCH (bayan) düşük, RBC (her iki cinsiyette), Hb, HCT, MCHC (her iki cinsiyette) yüksekti (45). Bu farklılıkların nedeninin, Erzurum yöresinin yüksekliğinden ve beslenme tarzından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sundaram M ve arkadaşlarının Hindistan'da 129 erkek ve 84 bayanla yaptığı çalışmaya göre, RBC bayanlarda, HCT ise sadece erkeklerde çalışmamızla benzerdi. Alt limitler incelendiğinde MCV, MCH, MCHC, Hb (her iki cinsiyette), HCT (bayan) düşüktü ve RBC (erkek) yüksekti. Üst limitlerdeyse Hb (erkek) çalışmamızla uyumluyken, MCH, MCHC, Hb (bayan) testleri yüksekti, HCT (bayan), MCV düşüktü (46).

Sairam S ve arkadaşlarının 7478 erkek ve 3187 bayanla yaptığı çalışmaya göre alt limitler incelendiğinde, HCT (erkek) uyumluyken; HCT (bayan), MCV, MCH, RBC (bayan), Hb, MCHC testleri bizim çalışmamıza göre düşük, RBC (erkek) yüksek bulundu. Üst limitlerdeyse, RBC (erkek) ve Hb (her iki cinsiyette), HCT (erkek), MCH (erkek) çalışmamızla uyumluyken, RBC (bayan), HCT (erkek), MCHC (her iki cinsiyette), MCH (bayan), HCT (bayan), MCV düşüktü (47).

Sirdah MM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre erkekler, sigara içen ve içmeyen diye iki grupta incelendi. Sigara içmeyen erkeklerde, Hb ve RDW değerleri bizim çalışmamızla benzerdi. Alt limitler incelendiğinde RBC (her iki cinsiyette), Hb (erkek), HCT (erkek) uyumluyken, Hb (bayan), HCT (bayan), MCHC (her iki cinsiyette), MCV (her iki cinsiyette), MCH (her iki cinsiyette) düşük, RDW (her iki cinsiyette) yüksek bulundu. Üst limitlerdeyse MCV (S:+ erkek), HCT (bayan), Hb (bayan), MCH (S:+ erkek), RDW (erkek) uyumluyken, MCV (bayan) düşük, MCV (S:- erkek), MCH (S:- erkek, bayan) düşük, RBC (her iki cinsiyette), Hb (S:+ erkek), HCT (S:- erkek), MCHC (her iki cinsiyette), RDW (bayan) yüksekti (48).

Sehgal KK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cinsiyet ayrımı yapılmadı. Hb, HCT ve MCHC testleri bizim çalışmamızla benzerken alt limitler incelendiğinde RBC, MCV ve RDW

çalışmamızla uyumluydu. Üst limitlerdeyse MCV, RDW düşük, RBC, HCT bize göre yüksekti. Ayrıca MCH parametresinin alt ve üst limiti bize göre düşük bulundu (49).

Dosoo DK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, alt limitler incelendiğinde MCV (her iki cinsiyette), MCH, MCHC, RDW, RBC (her iki cinsiyette), Hb (her iki cinsiyette), HCT (her iki cinsiyette) düşük bulundu. Üst limitlerdeyse RDW bizimle uyumluyken, MCV (bayan), Hb (her iki cinsiyette), MCH (bayan) bizim çalışmamızla uyumluyken, RBC (her iki cinsiyette), HCT (her iki cinsiyette), MCHC, MCV (erkek) yüksek bulundu. (50).

Koram K ve arkadaşlarının Gana'da yaptığı çalışmada alt limitler incelendiğinde, her iki cinsiyette de Hb ve HCT değerlerinin bizim çalışmaya göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Üst limitler incelendiğinde erkeklerde Hb, bayanlarda HCT değerleri çalışmamızla uyumluyken, bayanlarda Hb değeri çalışmamızdan düşük, erkeklerdeki HCT değeri ise çalışmamızdan yüksekti (51).

Kibaya RS ve arkadaşlarının Kenya'da yaptığı çalışmaya göre, MCHC testinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde RBC (her iki cinsiyette) uyumluyken Hb, HCT, MCV ve MCH düşük bulundu. Üst limitlerdeyse HCT (erkek), MCV ve MCH bizim çalışmamızla uyumluyken, RBC ve HCT (bayan) yüksek, Hb (her iki cinsiyette) düşük bulundu (52).

Karita E ve arkadaşlarının Afrika'da yaptığı çalışmaya göre, alt limitler incelendiğinde RBC bayanlarda bizim çalışmamızla uyumluyken erkeklerde düşük, Hb ve HCT (her iki cinsiyette), MCV düşük bulundu. Üst limitlerdeyse RBC, Hb, HCT ve MCV (her iki cinsiyette) yüksek bulundu (53).

Saathoff E ve arkadaşlarının Tanzania'da yaptığı çalışmaya göre, alt limitler incelendiğinde RBC (bayan), Hb (bayan) bizim çalışmamızla uyumluyken, MCHC, MCV ve MCH (her iki cinsiyette) düşük, RBC (erkek), Hb (erkek), HCT (her iki cinsiyette) yüksekti. Üst limitlerdeyse MCH, MCHC bizim çalışmamızla uyumluyken, RBC, Hb, HCT ve MCV (her iki cinsiyette) yüksek bulundu (54).

Kratz A ve arkadaşlarının USA'de yaptığı çalışmaya göre, MCHC, MCH ve MCV testlerinin alt limitleri bizim çalışmamızdan düşükken, RBC, Hb ve HCT (her iki cinsiyette) yüksekti. Üst limitlerdeyse MCV, MCH, MCHC, RBC, Hb ve HCT (her iki cinsiyette) yüksek bulundu (55).

Itterman T. ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı çalışmaya göre, Hb, HCT (bayan), RBC (bayan) testlerinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. HCT (erkek) testinin alt limiti bize göre düşükken, üst limiti bizimle uyumlu bulundu. RBC (erkek) testinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızdan düşük bulundu (56).

Osei-Bimpong A. ve arkadaşlarının UK'da yaptığı çalışmaya göre, Hb (erkek) testinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde RBC (bayan), HCT (bayan), MCV uyumlu bulunurken, RBC (erkek) ve MCH, MCHC düşük, Hb (bayan) ve HCT (erkek) yüksek bulundu. Üst limitlerdeyse HCT (erkek), RBC (her iki cinsiyette) ve MCHC testleri bizim çalışmamızla uyumluyken, MCH düşük, Hb ve HCT (bayan) yüksekti (57).

Subhashree AR ve arkadaşlarının Güney Hindistan'da yaptığı çalışmaya göre, RDW testinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde, MCHC (erkek) bizim çalışmamızla uyumluyken, RBC, Hb, HCT, MCV ve MCHC (bayan), MCH (her iki cinsiyette) düşük bulundu. Üst limitlerdeyse MCH (erkek) ve HCT (her iki cinsiyette), Hb (bayan) bizim çalışmamızla uyumluyken, MCV, MCH (bayan) düşükken, RBC ve MCHC (her iki cinsiyette), Hb (erkek) yüksek bulundu (58).

Ambayya A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, MCV ve MCH testlerinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde RDW, RBC ve Hb (bayan), MCV bizim çalışmamızla uyumlu bulunurken, RBC, Hb ve HCT (erkeklerde >60 yaş), MCHC düşükken, RBC, Hb (erkeklerde <60 yaş), HCT (erkeklerde <60 yaş ve bayan) yüksek bulundu. Üst limitler incelendiğinde RBC, Hb, HCT (erkeklerde >60 yaş) bizim çalışmamızla uyumluyken, RDW, MCV düşük, RBC, Hb, HCT (erkeklerde <60 yaş ve bayan) yüksek, MCHC yüksek bulundu (59).

Roshan TM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, HCT (erkek) testinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde RBC (erkek) bizim çalışmamızla uyumluyken, MCV, MCH, MCHC, RDW, Hb (her iki cinsiyette), RBC ve HCT (bayan) düşük bulundu. Üst limitler incelendiğinde Hb ve MCHC (erkek), HCT (bayan) değerleri bizim çalışmamızla uyumluyken, HB (bayan), MCHC (bayan), MCV, MCH ve RDW (her iki cinsiyette) düşük, RBC (her iki cinsiyette) yüksek bulundu (60).

Qiao R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, MCV (bayan), MCH ve RBC (erkek) testlerinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde

MCV (erkek), RBC ve HCT (bayan) çalışmamızla uyumluysen RDW ve MCHC düşük, Hb (her iki cinsiyette) ve HCT (erkek) yüksekti. Üst limitler incelendiğinde Hb (erkek) çalışmamızla uyumluysen, RDW düşük, MCV (erkek), RBC ve HB (bayan), HCT ve MCHC yüksekti (61).

Nordic referans aralık projesi kapsamında Kuzey Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmaya göre, RBC (erkek) testinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde HCT (bayan), MCH ve MCV çalışmamızla uyumlu bulunurken, MCHC düşük, RBC (bayan), Hb (her iki cinsiyette), HCT (erkek) yüksekti. Üst limitler incelendiğinde Hb, HCT (erkek) ve MCH çalışmamızla uyumluysen; RBC, HCT ve Hb (bayan), MCV, MCHC yüksekti (62).

Çalışmalar arası eritrosit parametrelerinde farklılıklar tespit edilmesinin sebebinin, yaşanan bölgenin yüksekliği, çevresel koşullar, bölge halkının beslenme düzeyi (demir içeriği zengin besinlerle beslenme vb.), ırk olduğunu düşünmekteyiz. Gerek bizde gerekse diğer çalışmalarda erkek bayan arasında RBC, Hb ve HCT parametrelerinde farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıklar, iki cinsiyet arasında demir alımının farklı olması, androjen hormonunun eritropoez üzerine etkisi, mensturasyon kanamasının görülmesinden dolayı olabilir (47,50).

Bazı çalışmalarda RBC, Hb ve HCT parametrelerinde yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar tespit edilmesine rağmen ırka göre farklılık saptanmamıştır. Aynı ırkın farklı bölgelerde yaşayanları arasında farklılıklar bulunmuştur (59).

Afrika bölgesinde yapılan çalışmalarda çalışmamıza göre daha düşük değerlerin sebebi bölgenin beslenme durumunun kötü olması, genetik sebepler, kırmızı küre hastalıkları, parazitik enfeksiyonlar ve orak hücreli anemi taşıyıcı yüksekliğinden dolayı kaynaklanabilir (50).

Ayrıca farklılıkların sebebi çalışılan kişi sayısı ile beraber, farklı yöntemlerle seçilen örnek grupları, egzersiz varlığı, yöntem farklılıkları, preanalitik değişkenlerdeki farklılıklar olabilir. Özellikle egzersiz yapanlarda HCT sayısı azalabilir (63).

Tablo-12’de çalışmamız sonucu elde ettiğimiz lökosit parametrelerinin referans aralık verileri ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralık verileri bir arada sunulmuştur.

Tablo-12: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz lökosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması

	WBC	NE#	LY#	EO#	BA#	MO #	NE %	LY %	EO %	BA %	MO %
Bizim çalışma	3.71 - 10.19	1.91 - 7.08	1.2 - 3.6	0 - 0.70	0 - 0.1	E: 0.3 - 0.9 K: 0.3 - 0.8	39.62 - 71.94	18.95 - 47.96	0.4 - 7.60	0.2 - 1.0	E: 4.95 - 11.19 K: 4.17 - 10.66
Kaya H ve ark. (Erzurum) (45)	E: 3.8-11.8 K: 3.46-11.46										
Sundaram M ve ark. (46)	3.9-9.4	1.2-5.7	1.2-3.4				43-70	21-49	0-9	0-1	1-7
Sairam S ve ark. (47)	3.9-9.4						E: 42-74 K: 44-75	E: 18-45 K: 18-45	E: 1-8 K: 1-8	E: 0-0 K: 0-0	E: 2-10 K: 2-9
Sirdah MM ve ark (48)	E(s. +): 3.8 - 12.2 E(s.-): 3.7-11										
Dosoo DK ve ark. (50)	E: 3.5 - 9.2 K: 3.4 - 9.3		1.2 - 4.4			E: 0.2 - 1.4 K: 0.2 - 0.9	E: 24 - 57.2 K: 26.9 - 58.3				E: 5.7 - 17.4 K: 5 - 14.4

Tablo-12: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz lökosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması (Devamı)

	WBC	NE#	LY#	EO#	BA#	MO#	NE %	LY %	EO %	BA %	MO %
Koram K ve ark. (51)	3.4 - 8.8										E: 0.2 - 1.4 K: 0.2 - 0.9
Kibaya RS ve ark. (52)	2.8 - 8.4										
Karita E ve ark. (53)	3.1 - 9.1										
Saathoff E ve ark. (54)	3 - 7.9										
Kratz A ve ark. (55)	4.5 - 11										
Osei-Bimpong A ve ark. (57)	4 - 11	2 - 8	1 - 3.5	0.01 - 0.7	0.01 - 0.1	0.1 - 1					
Subhashree AR ve ark. (58)	4.6 - 13.29						41.34 - 78.84	14 - 50			

Tablo-12: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz lökosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması (Devamı)

	WBC	NE#	LY#	EO#	BA#	MO #	NE %	LY %	EO %	BA %	MO %
Ambayya A ve ark. (59)	4.08 - 11.37	3.93 - 7.15	1.85 - 4.81	0 - 0.827	0 - 0.095	0.39 - 1.14					
Roshan TM ve ark. (60)	E: 3.78 - 9.7 K:3.37-10.09	E: 1.58-5.94 K: 1.05-3.29	E: 1.14-3.22 K: 1.05-3.29	E: 0.08-0.28 K: 0.03-0.27	E: 0.01-0.05 K: 0.01-0.05	E: 0.15-0.67 K: 0.1-0.74	E: 2.84-69.2 K: 43.2-70.56	E: 18.45-47.73 K: 19.02-47.54			
Qiao R ve ark. (61)	E: 3.8 - 10.3 K: 3.6 - 9	E: 1.8 - 7.3 K: 1.8 - 5.9	1.1 - 3.3	0.02 - 0.42	0.01 - 0.07	E: 0.19-0.71 K: 0.17-0.56	40.8 - 74.3	17.7 - 49.9	0.3 - 7	0.1 - 1.2	3.5 - 9
Nordic (kuzey Avrupa ülkeleri) (62)	3.5 - 8.8										

K: Kadın

E: Erkek

E (s+): Sigara içen erkek

E (s-): Sigara içmeyen erkek

Ülkemizde Erzurum ilinde Kaya H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre WBC parametresinin alt limiti bizimle uyumluysen, üst limiti bizden yüksekti (45).

Sundaram M ve arkadaşlarının Hindistan'da 129 erkek ve 84 bayanla yaptığı çalışmaya göre, LY# bizim çalışmamızla uyumluysen. Alt limitler incelendiğinde WBC uyumluysen; EO%, BA%, NE#, MO% düşük, LY%, NE% yüksek bulundu. Üst limitler incelendiğinde BA%, LY%, EO% bizim çalışmamızla uyumlu bulunurken; WBC, NE%, NE#, MO% düşük bulundu (46).

Sairam S ve arkadaşlarının 7478 erkek ve 3187 bayanla yaptığı çalışmaya göre, alt limitler incelendiğinde LY% uyumluysen, BA%, MO% (her iki cinsiyette) düşük, WBC, NE% (her iki cinsiyette), EO% (her iki cinsiyette) yüksekti. Üst limitler incelendiğinde WBC, EO% (her iki cinsiyette) uyumlu iken; LY%, BA%, MO% (her iki cinsiyette) düşük, NE% (her iki cinsiyette) yüksekti (47).

Sirdah MM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, her iki cinsiyette WBC parametresinin alt limiti bizimle uyumlu iken, üst limitleri bizden yüksekti (48).

Dosoo DK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt limitler incelendiğinde, WBC (erkek), LY# ve MO# (bayan) çalışmamızla uyumlu, WBC (bayan), MO# (erkek) düşük, LY% ve MO% (her iki cinsiyette) yüksekti. Üst limitler incelendiğinde, WBC (her iki cinsiyette) düşükken LY%, LY#, MO% ve MO# (her iki cinsiyette) yüksek bulundu (50).

Koram K ve arkadaşlarının Gana'da, Kibaya RS ve arkadaşlarının Kenya'da yaptığı, Karita E ve arkadaşlarının Afrika'da ve Saathoff E ve arkadaşlarının Tanzania'da yaptığı çalışmalarda, WBC parametresinin alt ve üst limitlerini bize göre düşük bulurlarken; Kratz A ve arkadaşlarının USA'de yaptığı çalışmada alt ve üst limitlerini bize göre yüksek buldular (50,51,52,53,54). Nordic referans aralık projesi kapsamında Kuzey Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmadaysa WBC testinin alt limiti çalışmamızla uyumluysen, üst limiti çalışmamızdan daha düşük bulundu (62).

Osei-Bimpong A ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmaya göre, BA#, EO#, LY#, NE# testlerinin alt ve üst limitlerini bizim çalışmamızla uyumlu buldular. Alt limitler incelendiğinde WBC bizimle uyumluysen, MO# düşük bulundu. Üst limitler incelendiğinde MO# uyumluysen, WBC bize göre yüksekti (57).



Subhashree AR ve arkadaşlarının Güney Hindistan'da yaptığı çalışmaya göre, alt limitler değerlendirildiğinde NE% uyumlu iken; LY% düşük, WBC yüksekti. Üst limitler değerlendirildiğinde LY% uyumluyken, WBC ve NE% yüksekti (58).

Ambayya A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, EO# testinin alt ve üst değerleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu. Alt limitler incelendiğinde BA# çalışmamızla uyumluyken, WBC, LY#, NE#, MO# değerleri bize göre yüksekti. Üst limitler değerlendirildiğinde NE# çalışmamızla uyumluyken, BA# çalışmamıza göre düşük, WBC, LY#, MO# çalışmamıza göre yüksekti (59).

Roshan TM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre her iki cinsiyette, WBC, LY% ve bayanlarda NE%,LY# ve MO# testlerinin alt ve üst limitleri çalışmamızla uygundu. Alt limitler incelendiğinde, BA# (her iki cinsiyette), LY# (erkek) çalışmamızla uyumluyken, NE# (her iki cinsiyette), MO# (erkek) düşük, NE% (erkek), EO# (her iki cinsiyette) yüksekti. Üst limitler değerlendirildiğinde NE% (erkek), NE# (bayan) uyumluyken, BA#, EO# (her iki cinsiyette) ve LY#, NE#, MO# (erkek) düşük bulundu (60).

Qiao R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, WBC(erkek), EO%, LY%, NE%, LY#, NE# (her iki cinsiyette), testlerinin alt ve üst limitleri çalışmamızla uygundu. Alt limitler incelendiğinde, WBC (bayan), BA%, BA# çalışmamızla uyumlu bulunmuşken, MO% ve MO# (her iki cinsiyette) düşük, EO# yüksek bulundu. Üst limitler değerlendirildiğinde, WBC (bayan), BA%, BA#, EO#, MO% ve MO# düşük bulundu (61).

Çalışmalar arası farklılıkların sebebi, ırk, çevresel koşullar, egzersiz durumu, farklı yöntemlerle seçilen örnek grupları, yöntem farklılıkları, preanalitik değişkenlerdeki farklılıklar olabilir. Özellikle egzersiz varlığı lökosit sayısını artırır (63).

Tablo-13'de çalışmamız sonucu elde ettiğimiz trombosit parametrelerinin referans aralık verileri ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralık verileri bir arada sunulmuştur.

Tablo-13: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz trombosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması

	PLT	MPV	PDW	PCT
Bizim çalışma	E: 138 - 315 K: 141 - 355	6.62 - 10.64	15.7 - 17.8	E: 0.13 - 0.26 K: 0.13 - 0.30
Kaya H ve ark. (Erzurum) (45)	E: 131 - 339 K: 141 - 365			
Farias MG ve ark. (64)			10 - 17.9 (5-95 persentil)	
Sundaram M ve ark. (46)	140 - 370			
Sairam S ve ark. (47)	E : 130 - 380 K: 130 - 420			
Hong J ve ark. (65)	E: 111 - 305 K: 122 - 334	9.27 - 13.22	9.13 - 18.33	E : 12.87 - 35.27 K: 15.43 - 36.23
Sirdah MM ve ark (48)	E(s.+): 154 - 397 E(s.-): 161 - 412 K: 176 - 470			
Sehgal KK ve ark (49)	161 - 391	9.32 - 11.99	9.44 - 15.02	0.18 - 0.40
Dosoo DK ve ark. (Gana) (50)	E: 88 - 352 K: 89 - 403		12.6 - 23	
Koram K ve ark (S.Gana) (51)	E: 97 - 356 K: 118 - 385			
Kibaya RS ve ark. (Kenya) (52)	E :115 - 366 K:124 - 444			
Karita E ve ark. (Afrika) (53)	E: 150 - 350 K: 150 - 350			
Saathoff E ve ark. (Tanzanya) (54)	E: 147 - 356 K: 151 - 425			
Kratz A ve ark. (USA) (55)	E: 150 - 350 K: 150 - 350			
Itterman T ve ark. (Almanya) (56)	129 - 327			

Tablo-13: Çalışmamız sonucu elde ettiğimiz trombosit parametrelerinin referans aralıkları ile başka çalışmalardan elde edilen referans aralıkların karşılaştırılması (Devamı)

	PLT	MPV	PDW	PCT
Osei-Bimpong A ve ark. (UK) (57)	120-410			
Subhashree AR ve ark. (58)	E: 148 - 404 K: 147 - 409	E: 7.9 - 13.7 K: 8 - 13.28	E: 9 - 16.56 K: 8.6 - 16.1	
Ambayya A ve ark. (59)	E: 142 - 350 K: 171 - 399			
Roshan TM ve ark. (60)	E: 166 - 376 K: 157 - 410			
Qiao R ve ark. (61)	E: 143 - 350 K: 157 - 354	9.5 - 12.9	10 - 17.4	0.16 - 0.38
Nordic (kuzey Avrupa ülkeleri) (62)	E:145-348 K:165-387			

Ülkemizde Erzurum ilinde Kaya H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, PLT (bayan) alt ve üst değerleri bizimle uyumluyken, erkeklerde alt değeri uyumlu üst değeri yüksek bulundu (45).

Sundaram M ve arkadaşlarının Hindistan'da 129 erkek ve 84 bayanla yaptığı çalışmaya göre, PLT testinin alt ve üst limitleri bizim çalışmamızla uyumlu bulundu (46).

Sairam S ve arkadaşlarının 7478 erkek ve 3187 bayanla yaptığı çalışmaya göre PLT testinin (her iki cinsiyette) alt limiti çalışmamızla uyumluyken, üst limiti her iki cinsiyette de çalışmamızdan yüksek bulundu (47).

Sirdah MM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PLT testinin (her iki cinsiyette) alt ve üst limiti çalışmamızdan yüksek bulundu (48).

Sehgal KK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PDW alt ve üst değerleri çalışmamıza göre düşükken; MPV, PLT ve PCT testlerinin testinin alt ve üst limitleri çalışmamızdan yüksek bulundu (49).

Dosoo DK ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, alt limitler incelendiğinde PLT ve PDW değerleri çalışmamıza göre düşük, üst değerler incelendiğinde PLT ve PDW değerleri yüksekti (50).

Koram K ve arkadaşlarının Gana'da, Kibaya RS ve arkadaşlarının Kenya'da yaptığı çalışmalarda PLT testinin (her iki cinsiyette) alt limiti düşükken, üst limiti çalışmamıza göre yüksek bulundu (51,52).

Karita E ve arkadaşlarının Afrika'da, Kratz A. ve arkadaşlarının USA'de yaptığı çalışmalarda çalışmada PLT testinin (bayan) alt ve üst limitleri çalışmamızla uyumlu bulunurken, erkeklerdeyse alt limit uyumlu, üst limit yüksekti (53,55).

Saathoff E ve arkadaşlarının Tanzania'da yaptığı çalışmada, her iki cinsiyette PLT testinin alt limiti çalışmamızla uyumluysen, üst limiti çalışmamızdan yüksekti (54).

Itterman T ve arkadaşlarının Almanya'da yaptığı çalışmaya göre, PLT testinin alt ve üst limitleri çalışmamızla uyumlu bulundu (56).

Osei-Bimpong A ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı çalışmaya göre PLT testinin alt limiti düşükken, üst limiti yüksekti (57).

Subhashree AR ve arkadaşlarının Güney Hindistan'da yaptığı çalışmaya göre, alt limitler değerlendirildiğine her iki cinsiyette PLT testi çalışmamızla uyumluysen, PDW testi düşük, MPV ise yüksekti. Üst limitler incelendiğinde, her iki cinsiyette, PDW değerleri düşükken, PLT ve MPV değerleri yüksekti (58).

Ambayya A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, PLT (erkek) testinin alt değerleri çalışmamızla uyumluysen PLT (bayan) yüksek; üst değerleri ise her iki cinsiyette de çalışmamızdan yüksekti (59).

Roshan TM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, her iki cinsiyette PLT testinin alt ve üst değerleri çalışmamızdan yüksekti (60).

Qiao R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, alt limitler değerlendirildiğinde PLT (erkek) testi çalışmamıza göre uyumluysen, PDW düşük, PLT (bayan), MPV ve PCT yüksekti. Üst limitler değerlendirildiğinde PLT (bayan) çalışmamızla uyumluysen, PDW düşük, PLT (erkek), MPV, PCT yüksek bulundu (61).

Nordic referans aralık projesi kapsamında Kuzey Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmada, PLT testinin alt değeri erkeklerde çalışmamızla uyumluysen, bayanlarda yüksekti. Üst değerler ise her iki cinsiyette çalışmamızdan yüksekti (62).

Farias MG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PDW testinin alt limiti çalışmamıza göre düşük bulunmuşken, üst limiti çalışmamıza göre uyumluydu (64).

Hong J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, alt limitler değerlendirildiğinde PDW, PLT düşüken, MPV ve PCT yüksekti. Üst değerlerdeyse, PLT (her iki cinsiyette) çalışmamıza göre düşüken; MPV ve PCT, PDW çalışmamıza göre yüksek bulundu (65).

Çalışmalar arası farklılıkların sebebi, ırk, çevresel koşullar, farklı yöntemlerle seçilen örnek grupları, yöntem farklılıkları, preanalitik değişkenlerdeki farklılıklar olabilir.

Trombosit düşüklüğünün sebebi çevresel ve genetik faktörler olabilir (47). Cinsiyet arası farklılıkların nedeni tam bilinmemekle birlikte, kadınlarda mensturasyon kanamasına bağlı demir azalmasıyla PLT yüksekliği ilişkili olabileceği düşünülmüştür (48,65).

Aynı ülkede bölgeler arası farklılıklar olabilir (65).

Çalışmamızın farklı alt gruplara göre değerlendirilmesi bulgular kısmında tablo: 7,8,9' da görülmektedir.

Farklı alt grupların değerlendirilmesinde literatür incelendiğinde sigara içen erkeklerde içmeyenlere göre RBC, Hb, HCT, MCV, MCH ve WBC daha yüksek bulundu (66,67). Sigara içen erkeklerde içmeyenlere göre PLT daha düşük bulundu (48). Başka bir çalışmada ise RBC, Hb ve WBC parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (59). Çalışmamızda sigara içenler ve içmeyenler arasında WBC, MCH, EO # parametrelerinde fark varken RBC ve Hb gibi diğer parametrelerde fark yoktu.

Sirdah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, farklı yaş gruplarının (15-18, 18-45, 45-70) hepsinde RBC, Hb, HCT, MCV, MCH, MCHC erkeklerde bayanlara göre daha yüksek bulunurken, PLT ve RDW bayanlarda erkeklere göre daha yüksek bulundu (48). Başka bir çalışmada ise erkeklerde bayanlara göre nötrofil ve lenfosit sayısı daha az olarak saptandı. Nötrofil sayısı erkeklerde yaş arttıkça artarken bayanlarda yaşla birlikte azalmaktadır, lenfosit ise nötrofilin tersine erkeklerde yaş arttıkça azalırken bayanlarda yaşla birlikte artmaktadır (59).

Literatüre bakıldığında bayanlarda çalışmamızla uyumlu olarak PLT sayısı erkeklerden daha fazla bulundu (47,59). Her iki cinsiyette yaşla birlikte azalma bulmuşlarken çalışmamızda sadece bayanlarda yaşla birlikte azalma gözlemlendi (59).

45 yaş öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde; çalışmamızla uyumlu olarak erkeklerde RBC, Hb ve HCT parametreleri 45 yaşın öncesinde olanlarda daha yüksek iken, bayanlarda 45 yaş sonrasındakilerde daha yüksek bulundu (48). Başka bir çalışmada 40 yaş öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde Hb ve PLT parametreleri 40 yaş öncesinde sonrasına göre daha fazla saptandı (47).

Çalışmamızda şekil 5,6' da görüldüğü gibi RBC sayısı, bayanlarda 50 yaşında sonra artış gösterirken erkeklerde yaşla birlikte azalma gözlenmektedir. Bayanlarda bu artışın menapoz sonrasında menstrasyon kanamasının olmamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda cinsiyet, yaş ve sigara kullanımının yanı sıra literatürde rastlamadığımız yüksek tansiyon, ağrı kesici kullanımı, kalıtsal hastalık, doktor kontrolünde olmak, sürekli ilaç kullanmak gibi farklı alt gruplar arasında bazı testlerde farklılıklar olabileceğini tespit ettik. Böyle alt grupların kişi sayısının her grupta 120'nin üstünde olacak şekilde daha fazla kişinin katıldığı geniş kapsamlı çalışmalarla değerlendirilmesi ve ayrı referans aralıklarının belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatüre baktığımızda çalışmaların çoğunun erişkin yaş grubunda olduğunu görmekteyiz. Pediatrik ve geriatric yaş gruplarını kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve kişi sayısının az olması durumunda bu yaş gruplarının referans aralıklarının robust metoduyla değerlendirebileceğini düşünmekteyiz.

Ülkemizde biyokimya parametrelerinin referans aralıklarının değerlendirilmesiyle ilgili daha fazla çalışma mevcuttur. Son olarak 2014 yılında Özarda Y ve arkadaşları tarafından ülkemize özgü biyokimya parametrelerinin referans aralıkları belirlendi (15). Literatürde ülkemize ait hemogram parametrelerinin referans aralık çalışmasıyla ilgili olarak Kaya H ve arkadaşlarının Erzurum'da yaptığı çalışma mevcuttur (45). Ülkemizde daha fazla çalışma yapılmasının gerektiğini ve biyokimya parametreleri gibi ülkemize özgü tam kan sayımı parametrelerinin referans aralıklarının belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konu üzerinde bir çalışma olduğunu bilmekteyiz. Çalışmamız, ülkemize özgü referans aralık belirlenmesi için yapılan çalışmanın karadeniz bölgesinin bir parçasını oluşturmaktadır. Ülke çalışmasının sonunda, kendi yöremize ait elde ettiğimiz bulgularımız ile bölgemizde ve ülkemizdeki diğer bölgelerde elde edilen verileri karşılaştırma yapabilmek mümkün olacaktır. Böylelikle yöremiz ile diğer bölgelerimiz ve ülkemiz arasında farklılıklar olup olmadığını varsa farklılıkların neden kaynaklanabileceğini daha iyi anlayabileceğimizi düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda anket yöntemiyle seçilen 342 erişkin sağlıklı gönüllüden alınan numunelerden laboratuvarımızda çalışılan hemogram parametrelerinin bölgemize ait referans aralıklarını hesapladık. Parametrelerin dağılımı histogram ve K-S testi ile incelendi. İki testin sonuçları da dikkate alınarak analitler normal dağılıma uyan ve uymayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

1. IFCC ve CLSI'nin önerileri doğrultusunda çalışmamızı en az 120 kişi olacak şekilde planlayıp 342 kişiyle uyguladık. Daha az sayıda numune ile dolayısıyla daha az maliyetle çalışma yapmaya olanak verdiği için referans aralık çalışması planlayan laboratuvarların robust vb. yöntemleri de değerlendirmesi önerilebilir.

2. Çalışmamızda analitlerin uç değerleri Dixon D/R yöntemiyle atıldı.

3. Cinsiyet açısından alt gruplara ayırma kararı için Harris-Boyd yöntemi kullanıldı. Alt grupların değerlendirilmesinde normal dağılıma uygunluklarına göre Student t veya Mann Whitney U testi ile cinsiyetler arası fark olup olmadığına bakıldı. Böylece cinsiyet olarak alt gruba ayırma ve diğer alt grupların değerlendirilmesi objektif olarak yapıldı.

4. Referans aralıkları ve güven aralıkları, veri sayımız her iki cinsiyette de 120'nin üzerinde olduğu için dağılımlarına göre parametrik veya nonparametrik metotla hesaplandı.

5. Çalışmalarda kullanılan referans birey dahil etme ve dışlama kriterleri, uç değer atılımı, cinsiyet açısından alt gruplara ayırma ve referans aralık elde etme yöntemlerinin çeşitliliği çalışmalar arası karşılaştırma yapmayı güçleştirmektedir.

6. Referans aralık hesaplamada kullanılan çeşitli yöntemlerin standardize edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Böylece çalışmalar arası karşılaştırma yaparken daha doğru değerlendirme yapılacağı kanaatindeyiz. Özellikle referans birey dahil etme ve dışlama kriterleri, uç değer atılımı, cinsiyet açısından alt gruplara ayırma ve referans aralık hesaplarırken kullanılması

gereken yöntemlerin veri sayısına göre belirlenip herkesin aynı yöntemle çalışma yapmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

7. MCV, MCH, LY%, BA%, BA#, EO#, LY#, NE#, RBC, Hb, MCHC, PLT ve MO# parametrelerinin alt limitleri üreticiyle uyumlu bulundu.

8. RDW, BA%, BA#, Hb, MO# testlerinin üst limit değerleri üretici firmanın değerleriyle uyumlu olduğu gözlemlendi.

9. Çalışmadan elde ettiğimiz WBC, MPV, NE%, EO%, MO% ve PCT testlerinin alt limitleri üreticiden düşük bulundu. RDW, PDW ve HCT testlerinin alt limitleri üreticiden yüksekti.

10. WBC, MCV, MPV, EO#, PDW, RBC, HCT, MCHC, PLT, MO% ve PCT testlerinin üst limitleri üreticiye göre düşük bulundu. MCH, LY%, NE%, EO%, LY# ve NE# parametrelerinin üst limitleri üreticiye göre daha yüksekti.

11. Ülkemizde bu konuda yapılan fazla çalışmaya rastlamadık. Bu konuda ülkemizde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

12. 2000 yılında ülkemizde Erzurum ilinde Kaya H ve ark. yaptığı çalışmaya göre MCV ve MCH (erkek) testlerinin alt ve üst limitleri çalışmamızla uyumlu bulundu.

13. Erzurum ilinde Kaya H ve ark. yaptığı çalışmaya göre, alt limitler incelendiğinde Hb, HCT (her iki cinsiyette), MCHC (erkek) uyumluyken, MCV, MCH(bayan) düşük, RBC (her iki cinsiyette), MCHC (bayan) yüksekti.

14. Erzurum ilinde Kaya H ve ark. yaptığı çalışmaya göre, üst limitler incelendiğinde, MCV, MCH (bayan) düşük, RBC, Hb, HCT, MCHC (her iki cinsiyette) yüksekti.

15. Erzurum ilinde Kaya H ve ark. yaptığı çalışmaya göre, WBC parametresinin alt limiti bizimle uyumluyken, üst limiti bizden yüksekti. Ayrıca PLT (bayan) alt ve üst değerleri bizimle uyumluyken, erkeklerde alt değeri uyumlu üst değeri yüksek bulundu.

16. Afrika bölgesinde yapılan çalışmalarda, eritrosit parametrelerinde çalışmamıza göre daha düşük değerler bulundu. Diğer çalışmalar incelendiğinde farklı parametrelerde farklı ülke ve bölgelerde farklılıkların olduğu gözlemlendi.

17. Kadınlarda eritrosit parametrelerinin erkeklere göre daha düşük olmasının sebebinin, daha çok mensturasyon kanamalarından olduğunu düşünmekteyiz. Genelde menopoz döneminde



sonra bayanlarda bu parametrelerde artış olduğunu saptadık. Ayrıca androjen hormonlarının etkisi de yadsınmaz.

18. Bizim çalışmamızı diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda ırk, çevresel koşullar, egzersiz durumu, farklı yöntemlerle seçilen örnek grupları, yöntem farklılıkları, preanalitik değişkenler referans aralıklarda farklılıklara sebep olabilir. Bu faktörler göz önüne alındığında ülkemizdeki bölgeler arasında farklılıkların araştırılması gerekliliğine inanıyoruz.

19. İleri yaş gruplarında ilaç kullanmayan ve kronik hastalığı olmayan sağlıklı bireylere ulaşmak güçtür. Pediatrik ve ileri yaş gruplarını da kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. ÖZET

### ERİŞKİN SAĞLIKLI BİREYLERDE TAM KAN SAYIMI TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARI

Giriş: Referans aralık kavramı laboratuvar testlerinin değerlendirilmesinde kullanılan temel bir araçtır. Her laboratuvar kendi referans aralığını belirlemelidir.

Amaç: Çalışmamızda laboratuvarımızda çalışılan 22 tam kan sayım parametrelerinin bölgemize ait referans aralıklarının hesaplanması amaçlandı.

Metod: CLSI ve IFCC'nin önerileri doğrultusunda anket yöntemiyle seçilen 176 erkek, 166 bayan olmak üzere toplam 342 erişkin sağlıklı gönüllüden numuneler alındı. Parametrelerin dağılımı, uç değerler varlığı, cinsiyet bakımından alt grup varlığı değerlendirildi. Referans aralıkları ve güven aralıkları, dağılımlarına göre parametrik veya nonparametrik yöntemle hesaplandı.

Sonuçlar: Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz değerlerin alt limitleri ve üst limitleri ayrı ayrı üretici firma ve diğer çalışmalarla karşılaştırıldı. Bazı testlerin uyumlu olmasına rağmen bazı testlerde alt ve üst limitlerin farklı olduğu gözlemlendi. Üretici firma değerleriyle örnek verecek olursak, MCV, MCH, LY%, BA%, BA#, EO#, LY#, NE#, RBC, Hb, MCHC, PLT ve MO# parametrelerinin alt limitleri ve RDW, BA%, BA#, Hb, MO# testlerinin üst limit değerlerinin üretici firmanın değerleriyle uyumlu olduğu gözlemlendi. Çalışmadan elde ettiğimiz WBC, MPV, NE%, EO%, MO% ve PCT testlerinin alt limitleri üreticiden düşük bulundu. RDW, PDW ve HCT testlerinin alt limitleri üreticiden yüksekti. WBC, MCV, MPV, EO#, PDW, RBC, HCT, MCHC, PLT, MO% ve PCT testlerinin üst limitleri üreticiye göre düşük bulundu. MCH, LY%, NE%, EO%, LY# ve NE# parametrelerinin üst limitleri üreticiye göre daha yüksekti. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında da bölgeler arasında farklı değerlerin olduğunu saptadık.

Tartışma: Çalışmalar arası farklılıkların ırk, sosyoekonomik düzey, çevresel koşullar, egzersiz, farklı yöntemlerle seçilen örnek grupları, yöntem farklılıkları, preanalitik değişkenlerdeki farklılıklar olduğunu düşünmekteyiz. Ülkemizde bu konuda yapılan fazla çalışmaya rastlamadık. Bu konuda ülkemizde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: referans aralık, tam kan sayımı, referans birey, güven aralıkları



## 8. SUMMARY

### REFERENCE INTERVALS FOR COMPLETE BLOOD CELL COUNT TESTS IN ADULT HEALTHY SUBJECTS

**Background:** Reference intervals are basic tools for the evaluation of laboratory test results. Every laboratory should define own reference intervals.

**Aim:** In the present study, major aim is to define reference intervals of our population for 22 hemogram parameters routinely done at our laboratory.

**Methods:** Blood samples were collected from 342 healthy volunteers (176 men, 166 women) selected via a questionnaire according to recommendations of CLSI and IFCC. Data concerning laboratory parameters were evaluated with respect to their distribution, extreme values, and presence of subgroups according to the sex. Reference intervals with their confidence intervals were calculated with an appropriate parametric/nonparametric test according to their distribution.

**Results:** Upper and lower limits of values obtained from our study compared with the limits of other studies and manufacturers separately. Although some of the tests were found compatible, some others indicated different results about upper and lower limits. To give examples of manufacturers value; our lower limit of reference intervals for MCV, MCH, LY%, BA%, BA#, EO#, LY#, NE#, RBC, Hb, MCHC, PLT, MO# and our upper limit of reference intervals for RDW, BA%, BA#, Hb, MO# were compatible with the manufacturer. Our lower limit of reference intervals for WBC, MPV, NE%, EO%, MO%, PCT are lower and RDW, PDW ve HCT are higher than manufacturer. Our upper limit of reference intervals for WBC, MCV, MPV, EO#, PDW, RBC, HCT, MCHC, PLT, MO% ve PCT are lower and MCH, LY%, NE%, EO%, LY# ve NE# are higher than manufacturer.

**Conclusion:** We think that the causes of differences between the studies are race, socioeconomic level, environmental conditions, exercise, selected sample groups in different ways, method differences, differences in preanalytical variables. We didn't find very study

for this subject in our country. We think that more study should be done in our country about this subject.

Key Words: reference range, complete blood count (CBC), reference individual, confidence interval



## 9. KAYNAKLAR

1. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó JM, Petersen PH: The theory of reference values: an unfinished symphony. *Clin Chem Lab Med.* 51(1):47-64, 2013.
2. Horowitz GL: Establishment and use of reference values. In Burtis CA, Ashwood ER, Burns DE eds: *Tietz Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Elsevier Saunders Pub., St.Louis, 5th ed. 2012 , pp 95-118.
3. Solberg HE: Referans değerlerin belirlenmesi ve kullanılması. In Burtis CA and Ashwood ER: *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler* (çev. D Aslan), Palme yay., Ankara, 2005, s.251-261
4. Özarda Y, Aslan D (Ed.): *Referans Aralıkları Hesaplama Kursu Kitabı*, Türk Biyokimya Derneği Yayınları, İzmir, 2012.
5. CLSI. *Defining, establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; approved guideline.* Third ed., CLSI Document C28-A3. Wayne, USA, 2008
6. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. *Vet Clin Pathol.* 38(3):288-98, 2009.
7. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem.* 25(5):337-42, 1987.
8. Petitclerc C, Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values: Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem.* 25:639-44, 1987.
9. Solberg HE, 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. *J Clin Chem Clin Biochem.* 26(9):593-8, 1988.

10. Solberg HE, Stamm D. International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division: approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 29(8):531-5, 1991.

11. Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values: Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem.* 25:645-56, 1987.

12. Dybkær R, Solberg HE. Approved Recommendation on the Theory of Reference Values Part 6. Presentation of Observed Values Related to Reference Values. *J Clin Chem Clin Biochem.* 25:657-62, 1987.

13. Ceriotti F, Henny J, Queraltó J, Ziyu S, Özarda Y, Chen B, Boyd JC, Panteghini M; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL); Committee on Reference Systems for Enzymes (C-RSE). Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med.* 48(11):1593-601, 2010.

14. Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH, Klee G; Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL), International Federation for Clinical Chemistry and 70 Laboratory Medicine. Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. *Clin Chem Lab Med.* 51(5):1027-40, 2013.

15. Özarda Y, Ichihara K, Aslan D, Aybek H, Ari Z, Taneli F, Coker C, Akan P, Sisman AR, Bahceci O, Sezgin N, Demir M, Yucel G, Akbas H, Ozdem S, Polat G, Erbagci AB, Orkmez M, Mete N, Evliyaoglu O, Kiyici A, Vatansev H, Ozturk B, Yucel D, Kayaalp D, Dogan K, Pinar A, Gurbilek M, Cetinkaya CD, Akin O, Serdar M, Kurt I, Erdinc S, Kadicesme O, Ilhan N, Atali DS, Bakan E, Polat H, Noyan T, Can M, Bedir A, Okuyucu A, Deger O, Agac S, Ademoglu E, Kaya A, Nogay T, Eren N, Dirican M, Tuncer G, Aykus M, Gunes Y, Ozmen SU, Kawano R, Tezcan S, Demirpence O, Degirmen E: A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers. *Clin Chem Lab Med,* 52(12):1823-33, 2014.

16. Aytekin M, Emerk K. Accurate reference intervals are required for accurate diagnosis and monitoring of patients. *eJIFCC.* 19(2), 2008.

17. Guidi GC, Sdlvagno GL. Reference intervals as a tool for total quality management. *Biochem Med.* 20(2):165-72, 2010.

18. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “ reference change ” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem.* 29(1):25-30, 1983.
19. Pineda-Tenor D, Laserna-Mendieta EJ, Timón-Zapata J, Rodelgo-Jiménez L, Ramos-Corral R, Recio-Montealegre A, Reus MG. Biological variation and reference change values of common clinical chemistry and haematologic laboratory analytes in the elderly population. *Clin Chem Lab Med.* 51(4):851-62, 2013.
20. Solber HE. Using a hospitalized population to establish reference intervals: pros and cons. *Clin Chem.* 40(12):2205-6, 1994.
21. Hoffmann RG. Statistics in the practice of medicine. *JAMA.* 185:864-73, 1963.
22. Bhattacharya CG. A simple method of resolution of a distribution into gaussian components. *Biometrics.* 23(1):115-35, 1967.
23. Baadenhuijsen H, Smit JC. Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: application of a modified Bhattacharya procedure. *J Clin Chem Clin Biochem.* 23(12):829-39, 1985.
24. Horn PS, Pesce AJ. Reference Intervals. A User's Guide. Washington, DC: AACC Press; 2005.
25. Ichihara K, Boyd JC; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 48(11):1537-51, 2010.
26. Shultz EK, Willard KE, Rich SS, Connelly DP, Critchfield GC. Improved reference-interval estimation. *Clin Chem.* 31(12):1974-8, 1985.
27. Harris EK, Boyd JC. Statistical basis of reference values in laboratory medicine. New York: Marcel Dekker, 1995.
28. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem.* 17(4):275-84, 1971.
29. Lott JA, Mitchell LC, Moeschberger ML, Sutherland DE. Estimation of reference ranges: how many subjects are needed? *Clin Chem.* 38(5):648-50, 1992.



30. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin Chem.* 44(3):622-31, 1998.
31. Linnet K. Nonparametric estimation of reference intervals by simple and bootstrapbased procedures. *Clin Chem.* 46(6 Pt 1):867-9, 2000
32. Horn PS, Pesce AJ, Copeland BE. Reference interval computation using robust vs parametric and nonparametric analyses. *Clin Chem.* 45(12):2284-5, 1999
33. Coskun A, Ceyhan E, Inal TC, Serteser M, Unsal I. The comparison of parametric and nonparametric bootstrap methods for reference interval computation in small sample size groups. *Accred Qual Assur.* 18:51–6, 2013.
34. Hawkins RC, Badrick T. Reference interval studies: what is the maximum number of samples recommended *Clin Chem Lab Med.* 51(11):2161-5, 2013.
35. Dixon WJ. Processing data for outliers. *Biometrics.* 9:74-89, 1953.
36. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem.* 47(12):2137-45, 2001.
37. Solberg HE, Lahti A. Detection of outliers in reference distributions: performance of Horn's algorithm. *Clin Chem.* 51(12):2326-32, 2005.
38. Sinton TJ, Cowley DM, Bryant SJ. Reference intervals for calcium, phosphate, and alkaline phosphatase as derived on the basis of multichannel-analyzer profiles. *Clin Chem.* 32(1):76-9, 1986.
39. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem.* 36(2):265-70, 1990.
40. Lahti A. Are the common reference intervals truly common? Case studies on stratifying biochemical reference data by countries using two partitioning methods. *Scand J Clin Lab Invest.* 64(4):407-30, 2004.
41. Lahti A, Petersen PH, Boyd JC, Rustad P, Laake P, Solberg HE: Partitioning ofnongaussian-distributed biochemical reference data into subgroups. *Clin Chem.* 50(5):891-900, 2004.

42. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C: Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem.* 34 (Pt 1):8-12, 1997.
43. International Union Of Pure And Applied Chemistry Clinical Chemistry Division Commission On Toxicology: Calculation and application of coverage intervals for biological reference values. *Pure & Appl. Chem.* 69(7):1601-1611, 1997
44. Özarda Y, Aslan D: Bursa İlinde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem]*, 29 (2); 183-192, 2004.
45. Kaya H, Kiki İ, Akarsu E, Gündoğdu M, Tekin SB, İnandı T: Hematological values of healthy adult population living at moderate altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). *Turk J Haematol*, 17(3):123-128, 2000.
46. Sundaram M, Mohanakrishnan J, Murugavel KG, Shankar EM, Solomon S, Srinivas CN, Solomon SS, Pulimi S, Piwowar-Manning E, Dawson S, Livant E, Kumarasamy N, Balakrishnan P: Ethnic variation in certain hematological and biochemical reference intervals in a south Indian healthy adult population. *European Journal of Internal Medicine*, 19: 46-50, 2008.
47. Sairam S, Domalapalli S, Muthu S, Swaminathan J, Ramesh VA, Sekhar L, Pandeya P, Balasubramaniam U: Hematological and biochemical parameters in apparently healthy Indian population: defining reference intervals. *Indian J Clin Biochem*, 29(3):290-7, 2014.
48. Sirdah MM, Tarazi IS, El Jeadı H, Al Haddad RM: Normal blood cells reference intervals of healthy adults at the Gaza Strip-Palestine. *J Clin Lab Anal*, 22(5):353-61, 2008.
49. Sehgal KK, Tina D, Choksey U, Dalal RJ, Shanaz KJ: Reference range evaluation of complete blood count parameters with emphasis on newer research parameters on the complete blood count analyzer Sysmex XE-2100. *Indian J Pathol Microbiol*, 56(2):120-4, 2013.
50. Dosoo DK, Kayan K, Adu-Gyasi D, Kwara E, Ocran J, Osei-Kwakye K, Mahama E, Amenga-Etego S, Bilson P, Asante KP, Koram KA, Owusu-Agyei S: Haematological and biochemical reference values for healthy adults in the middle belt of Ghana, 7(4):e36308, 2012.
51. Koram K, Addae M, Ocran J, Adu-Amankwah S, Rogers W, et al. Population based reference intervals for common blood haematological and biochemical parameters in the akuapem north district. *Ghana Med J*, 41:160–166, 2007

52. Kibaya RS, Bautista CT, Sawe FK, Shaffer DN, Sateren WB, et al. Reference ranges for the clinical laboratory derived from a rural population in Kericho, Kenya, 3:e3327, 2008.
53. Karita E, Ketter N, Price MA, Kayitenkore K, Kaleebu P, et al. CLSI-derived hematology and biochemistry reference intervals for healthy adults in eastern and southern Africa, 4:e4401, 2009.
54. Saathoff E, Schneider P, Kleinfeldt V, Geis S, Haule D, et al: Laboratory reference values for healthy adults from southern Tanzania. *Trop Med Int Health*, 13:612–625, 2008.
55. Kratz A, Ferraro M, Sluss PM, Lewandrowski KB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. *N Engl J Med*, 351:1548–1563, 2004.
56. Ittermann T, Roser M, Wood G, Preez H, Ludemann J, et al: Reference intervals for eight measurands of the blood count in a large population based study. *Clin Lab*, 56:9–19, 2010.
57. Osei-Bimpong A, McLean R, Bhonda E, Lewis SM: The use of the White cell count and haemoglobin in combination as an effective screen to predict the normality of the full blood count. *Int J Lab Hematol*, 34:91–7, 2012.
58. Subhashree AR, Parameaswari PJ, Shanthi B, Revathy C, Parijatham BO: The reference intervals for the haematological parameters in healthy adult population of Chennai. South India. *J Clin Diag Res*, 6:1675–80, 2012.
59. Ambayya A, Ting Su A, Osman NH, Nik-Samsudin NR, Khalid K, Chang KM, Sathar J, Rajasuriar JS, Yegappan S: Haematological Reference Intervals in a Multiethnic Population. *Plos One*, 9(3): e91968 , 2014
60. Roshan TM, Rosline H, Ahmed SA, Rapiaah M, Wan Zaidah A, Khattak MN: Hematological reference values of healthy Malaysian population. *Int J Lab Hematol*, *Int J Lab Hematol*, 31(5):505-12, 2009.
61. Qiao R, Yang S, Yao B, Wang H, Zhang J, Shang H: Complete blood count reference intervals and age- and sex-related trends of North China Han population. *Clin Chem Lab Med*, 52(7):1025-32, 2014.
62. Nordic Reference Interval Project. Hematology data. Available from: <https://dl.dropboxusercontent.com/u/6149066/NORIP/index.htm>, erişim tarihi 01.03.2015.

63. Dasgupta A, Sepulveda JL: Tibbi Laboratuvarda Doğru Sonuç (çev. T Turhan) Palme yayıncılık, 2015, s. 15.
64. Farias MG1, Schunck EG, Dal Bó S, de Castro SM: Definition of reference ranges for the platelet distribution width (PDW): a local need. *Clin Chem Lab Med*, 48(2):255-7, 2010.
65. Hong J, Min Z, Bai-shen P, Jie Z, Ming-ting P, Xian-zhang H, Xiao-ke H, Lan-lan W, Xin Z, Wei G, Rui Q, Wen-xiang C, Xin-zhong W, Yue-yun M, Hong S: Investigation on reference intervals and regional differences of platelet indices in healthy Chinese Han adults. *J Clin Lab Anal*, 29(1):21-7, 2015.
66. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention . *MMWR Recomm Rep*. 47:1-36, 1998.
67. Yun SH, Choi YH, Moon YS, Ahn SH, Kim TG: Difference in hemoglobin between smokers and non-smokers. *J Korean Acad Fam Med*, 23:80-86, 2002.

## EK-1: REFERANS ARALIK ÇALIŞMASI ANKET FORMU

### DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. Bugün kendinizi iyi hissediyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	EVET	<input type="checkbox"/>	HAYIR
2. 18 yaşın üstünde misiniz?	<input type="checkbox"/>	EVET	<input type="checkbox"/>	HAYIR

### DIŞLANMA KRİTERLERİ

1. İnsülin ya da oral ilaçla tedavi edilen Şeker Hastalığınız var mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
2. Kronik karaciğer ya da böbrek rahatsızlığınız var mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
3. Ciddi bir hastalığı gösteren kan sonuçlarınız var mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
4. Geçtiğimiz 4 hafta içinde hastanede yattınız ya da hastalık geçirdiniz mi?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
5. Geçtiğimiz 3 ay içinde kan bağışında bulundunuz mu?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
6. HBV, HCV veya HIV taşıyıcılığınız var mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
7. Hamile misiniz ya da 1 yaş altı çocuğunuz var mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
8. Son 12 hafta içinde bir araştırma ürünü ile ilgili bir çalışmaya/araştırmaya katıldınız mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET

### KİMLİK BİLGİSİ

İSİM:		Tarih:	
YAŞ:		Kan Grubu:	
CİNSİYET:	<input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın	Numune alım zamanı:	
Doğum Yeri:		Anne D. Yeri:	
Yerleşim Yeri:		Baba D. Yeri:	
Ağırlık(kg):		Bel çevresi(cm):	
Boy(cm):			
Şu an aç mısınız?	<input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	Son gıda alım zamanı:	

### TIBBİ GEÇMİŞ

Her gün kullandığınız bir ilaç var mı? (tansiyon, kolesterol, kan sulandırıcı, hormon hapı vb. ) Evet ise; belirtiniz:	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Vejeteryan mısınız?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Özel bir diyet uyguluyor musunuz? Evet ise; ne tür?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Geçtiğimiz 4 hafta içinde hastalandınız mı? Evet ise; tanınız ve zamanı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Yüksek tansiyonunuz var mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Mesleki olarak zararlı kimyasallara maruz kalıyor musunuz? Evet ise; ne tür ?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Doktor kontrolünde misiniz? Evet ise; niçin?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Son 6 ay içinde hastanede yattınız mı? Evet ise; ne zaman ve ne sebeple?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Ailenizde kalıtsal sağlık sorunları var mı? Evet ise; ne tür?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Geçtiğimiz 4 hafta içinde aspirin ya da ağrı kesici kullandınız mı?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Herhangi bir nedenle önerilmiş diyet hapı, mide ilacı, antiasit ya da alerji ilacı kullanıyor musunuz? Evet ise; belirtiniz.	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET
Vitamin ilacı ya da bitkisel takviye kullanıyor musunuz? Evet ise; nedir?	<input type="checkbox"/>	HAYIR	<input type="checkbox"/>	EVET

**KADINLAR İÇİN**

Menstrüel düzeninizi nasıl tanımlarsınız?	<input type="checkbox"/> Düzenli	<input type="checkbox"/> Biraz düzensiz	<input type="checkbox"/> Düzensiz	
Hormon replasman tedavisi alıyor musunuz?			<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
Emzirme döneminde misiniz?			<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
Hamile misiniz?			<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
Oral kontraseptif ya da implant kullanıyor musunuz?			<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
Son adet tarihiniz:				

**ALKOL**

Alkol kullanıyor musunuz?	<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
1: Son 48 saat içinde alkol aldınız mı?	<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
Evet ise; alkolün cinsi ve miktarını belirtiniz. _____ gr/48 saat		

2: Haftada ne kadar içersiniz?	<input type="checkbox"/> HIÇ İÇMEM
Bira _____ bardak	
Şarap _____ kadeh	
Rakı _____ bardak (6 bardak= 1 şişe)	
Bu alışkanlık kaç ay/ yıl için geçerli?	

3: Ortalama günlük tüketilen alkol miktarı\*,\*\* \_\_\_\_\_ gr/gün

\*Lütfen alkolü içecek hacmini etanol miktarına dönüştürün.  
gr etanol elde etmek için, alkol içeriği oranı ile alkol hacmini çarpın.  
Ör: 500 ml Bira ( %4 alkol)=500x0,04=20gr;  
200 ml şarap (%12 alkol)=200x0,12=24 gr  
80 ml rakı (% 45 alkol)=80x0,45=36 gr etanol.

\*\*Eğer her gün içmiyorsanız tahmini haftalık miktarı 7 'ye bölün.

**SİGARA**

Sigara kullanıyor musunuz?	<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
1: Günde kaç tane sigara içersiniz?		
2: Kaç yıldır sigara içiyorsunuz?		

**EGZERSİZ**

Düzenli egzersiz yapıyor musunuz?	<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET
Evet ise; sporun cinsi:	Sıklığı: _____ saat/ gün	_____ saat/ hafta
Geçtiğimiz hafta içinde 30 dk veya daha uzun süreyle kalp atışınızın hızlandığı veya nefesinizin fazla zorlandığı fiziksel aktivitede bulundunuz mu?	<input type="checkbox"/> HAYIR	<input type="checkbox"/> EVET

**BESLENME TARZI**

Aşağıdaki besin maddelerini hangi sıklıkta tüketiyorsunuz?

kırmızı et	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla	5: hergün
balık	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla	5: hergün
sebze	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla	5: hergün
yağlı gıda	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla	5: hergün
tuzlu gıda	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla	5: hergün

## EK-2: Referans Aralık Çalışması Onam Formu

**LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!**

**ERİŞKİN SAĞLIKLI BİREYLERDE TAM KAN SAYIMI TESTLERİNİN REFERANS ARALIKLARININ BELİRLENMESİ** adlı çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunaktasınız. Bu

çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Amacımız Tam Kan Sayımı testleri (beyaz hücre, kırmızı hücre, kan pulcukları gibi...) için laboratuvarımıza ve bölgemize ait referans değerleri elde etmektir. Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı en az 120 bayan, 120 erkek olarak öngörülmüştür.

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için anketimizdeki soruları yanıtlamanız gerekmektedir. Anket sonucunda çalışmaya katılmaya uygun olup olmadığınız araştırmacı tarafından değerlendirilecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10 (2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir.

Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Çalışmayı destekleyen kurum MED-KİM 'dir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden veya sosyal güvenlik kuruluşunuzdan herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz;

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmacının izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0(462)377 5768 no.lu telefondan Dr. Sevim KAHRAMAN YAMAN' a başvurabilirsiniz.

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 1(Bir) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

**Tarih :** / / 2014

**Gönüllünün :** Adı Soyadı :

Tel./Adres :

İmzası:

**Gerekli Hallerde Vasisinin:**

Adı Soyadı :

Tel./Adres :

İmzası :

**Araştırmacının:** Adı Soyadı:

İmzası: