

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK BİYOKİMYA BÖLÜMÜ
Şef. Dr. Asuman KAPTANAĞASI ORÇUN

LABORATUVAR HASTA VERİLERİ KULLANILARAK
BİYOKİMYA TESTLERİNDE REFERANS ARALIKLARI
BELİRLENMESİ

(Uzmanlık tezi)

Veteriner Hekim
Yıldız BALCI

İstanbul 2006

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilimsel ve sosyal alanda bize yol gösteren, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime her türlü desteği veren sayın hocam Şef Dr. Asuman Kaptanağası Orçun'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İhtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Şef Muavinimiz Uzm. Dr. Mualla Ayyıldız'a, başasistanımız Uzm. Dr. Nazan Çamursoy'a, şu anda aramızda olmayan Uzm. Dr. İnci Küçükercan'a ve Uzm. Dr. Gülcan Baloğlu'na, uzmanlık eğitimini bölümümüzde tamamlayan, her konuda yardımlarını ve desteğini yanımda hissettiğim değerli arkadaşım Uzm. Dr. Serap Kant'a teşekkür ederim.

Asistanlığımı birlikte geçirdiğim değerli arkadaşlarım Dr. Lale Yoldaş'a, Dr. Filiz Turan'a, Dr. Lale Köroğlu'na, Biyolog Neslihan Sağlam'a, Tıbbi biyolog Özlem Hürmeydan'a, Vet. Hek. Yüksel Akın'a, Dr. Sefahat Tezcan'a, Dr. Tunay Kandemir'e ve Dr. Yalçın Önder'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım teknisyen ve hemşire arkadaşlarıma, tez çalışmamda bana yardımcı olan arkadaşım Ayla Ertürk Jean'a, Fatma Yıldırım'a, Evrim Beyal ve Mehtap Kuban'a teşekkür ederim.

Her zaman maddi ve manevi desteklerini yanımda hissettiğim aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Vet. Hek. Yıldız BALCI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Referans Aralığının Tanımı.....	2
2.2. Referans Bireylerinin Seçimi.....	3
2.2.a. Referans Popülasyonu ve Dışlama Kriterleri.....	3
2.2.b. Referans Kitlelerinin Gruplandırılması.....	6
2.3. Kan Örneklerinin Alınması.....	7
2.4. Kan Örneklerinin Transferi ve Ayrılması.....	8
2.5. Referans Aralığı Tayininde Veri Sayısının Önemi.....	8
2.6. İstatistiksel Analizde Uç Değerlerin Önemi.....	9
2.7. Referans Kitlelerinin Dağılım Tipinin Değerlendirilmesi.....	12
2.8. Referans Aralığı Tayininde İstatistiksel Yöntemler.....	13
2.8.a. Parametrik Yöntemler.....	14
2.8.b. Non-Parametrik Yöntemler.....	15
2.8.c. Veri Transformasyonu.....	16
2.9. Referans Aralıklarının Transferi ve Sunumu.....	17
3. MATERYAL VE METOT.....	19
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
6. ÖZET.....	48
7. İNGİLİZCE ÖZET.....	49
8. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

NCCLS	: NationalCommitte for Clinical Laboratory Standards
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı
ALB	: Albumin
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT/GPT	: Alanin transaminaz
AST/GOT	: Aspartat aminotransferaz
FE	: Demir
GGT	: Gama-glutamil transferaz
GLU	: Glukoz
GSCC	: German Society of clinical Chemistry
HDL	: High dansite lipoprotein
CA	: Kalsiyum
CHOL	: Kolesterol
CK	: Kreatin kinaz
KREA	: Kreatinin
LDH	: Laktat dehidrogenaz
TBIL	: Total bilirubin
TPRO	: Total protein
TG	: Trigliserid
URE	: Üre
UA	: Ürik asit

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1	: Cinsiyet değişkeni için frekans dağılımı.....	19
Tablo 2	: Yaş değişkeni için frekans dağılımı.....	20
Tablo 3	: Halen kullanılmakta olduğumuz referans değerleri.....	27
Tablo 4	: One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test (Erkek).....	28
Tablo 5	: One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test (Kadın).....	29
Tablo 6	: Kadın cinsiyetinde yaş grupları arası fark anlamlılığı.....	31
Tablo 7	: Erkek cinsiyetinde yaş grupları arasında fark anlamlılığı.....	32
Tablo 8	: 3-12 yaş referans grubunda elde edilen sonuçlar.....	33
Tablo 9	: Yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde edilen sonuçlar.....	37
Tablo 10	: Cinsiyete göre gruplar arası karşılaştırmalar.....	41

GRAFİKLER LİSTESİ

	Sayfa no	
Grafik 1	: Referans grubunda ALB değerinin dağılımı.....	30
Grafik.2	: ALB değerinin hesaplanmış referans aralık dağılımı.....	30
Grafik.3	: 3-12 yaş referans grubunda dağılımlar.....	34

1. GİRİŞ

Klinik laboratuvarlarda elde edilen sonuçlar, referans aralığı değerleri göz önünde bulundurularak yorumlanır. Klinisyenin sonuçlardan verimli bir şekilde yararlanabilmesi için, sonuçların doğru ve güvenilir referans aralıkları içerisinde sunulması gerekir.

Referans aralıklarının belirlenmesi, Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS) ve Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry: IFCC) önerilerine göre yapılmaktadır (1,2). Aynı şekilde referans bireylerinin seçimi de NCLSS ve IFCC ilgili dökümanlarında standardize edilmiştir.

Her test için üretici firma tarafından belirlenmiş bir referans aralığı mevcuttur. Ancak bu aralığın, hitap ettiğimiz toplumun referans değerlerini ne derece doğru yansıttığını söyleyemeyiz. Bu nedenle kendi popülasyonumuzun referans değerlerini belirlemeli ve bu değerleri kullanmalıyız.

Bizim bu çalışmada amacımız, laboratuvarımızda çalışılan 18 biyokimya analitinin; hastane popülasyonuna ait laboratuvar sonuçlarını kullanarak, referans aralıklarını belirlemektir. Bazı araştırmacılar, referans birey seçiminde hastane popülasyonunun kullanılmasının, sağlıklı bireylerin kullanılmasından daha güvenilir referans aralıkları ortaya çıkaracağını ileri sürmektedir (3,4,5).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Referans Aralığının Tanımı

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) sağlığı; sadece hastalık durumunun yokluğu şeklinde değil, “fiziksel, mental, sosyal refah durumu” olarak tanımlamaktadır (6).

Bir bireyde sağlıklılık veya hastalık durumunun tanımlanmasında referans verilere başvurarak karar verilir. Bu referans veriler tıbbi anamnezlerden, klinik muayenelerden ve destek incelemelerden elde edilir (6).Uygulamada klinik tanının konmasına yardımcı olmakla birlikte, tedavinin takibinde, prognozda, taramada, toksikolojide ve daha birçok klinik basamakta yer almaktadır.

Günümüzde klinik biyokimya laboratuvarlarında kullanılan biyokimya testlerinin yorumlanmasında referans aralığına başvurulmaktadır. Öncelikle ‘referans aralığı’ tanımını yapmak yerinde olacaktır. Bir referans bireyinde belirli bir fenotipin gözlemlenmesi ya da ölçülmesi yolu ile elde edilen değere referans değer denir (7). Dolayısı ile örnek bir popülasyondan seçilen referans bireyleri bir araya getirilerek, bir referans kitlesi oluşturulabilir. Bu değerler bir dağılım oluşturacaktır ve bu dağılım istatistiksel analize tabi tutulduğu takdirde dağılımın belli bir bölümünü sınırlandıran alt ve üst değerler elde edilebilir. Bu durumda alt ve üst değerlerin içine aldığı kesim dağılımın belli bir yüzdesini ifade edecektir. Bu terimlerde normal değer ya da normal aralık sözcükleri kullanılmamaktadır. Çünkü normal terimi oldukça göreceli bir kavramı ifade etmektedir, öyle ki bireyden bireye değişebilen bu değerlerin hangisinin normal olarak tanımlanması gerektiğini belirlemek çok zor, hatta imkansızdır (8). Normal terimini açıklamak için bazı tanımlamalar yapılmıştır. Bu tanımlamalar:

1. Şahsın kendi normali: Belirtilen kişiden sağlıklı döneminde elde edilmiş değer.
2. Optimum sağlık kondisyonundaki şahıslardan elde edilmiş verilere dayanan değerler.
3. Cohort (eş grupları)normalleri: Hastanın grubunu temsil eden sağlıklı toplumdaki elde edilmiş değerler.
4. Genel toplum normalleri: Hastanın geldiği toplumun tüm fertlerini temsil eden gruptan elde edilmiş normaller.

5. İstatistiksel anlamıyla normal dağılım ya da Gaussian dağılıma uyan veriler gurubu (biyolojik veriler her zaman normal dağılım gösteren çan eğrisi grafiğine uymaz) (9).

Bir testin belli bir birey için normal değerinin ne olduğu, o test o bireye daha önce uygulanmamışsa bilinemez. Bu değer in önceden biliniyor olması idealdir. Ancak yine de bireyin öz geçmişi, yaşı, varsa başka sağlık problemleri nedeniyle oluşabilecek değişiklikler de göz önünde bulundurulmalı. Schütz tüm bu problemlerden yola çıkarak, hasta bireyi ayırt etmenin sağlıklı bireyi bulmaktan daha kolay olduğunu ifade etmiştir (10).

Bireyin hangi sağlık durumlarında normal olduğunu belirlemek yine çok zor bir işlemdir; bunu belirlediğimiz takdirde bile, o kişiden elde edilen değerlerin bir başka kişinin değerleri ile uyuşması oldukça düşük bir olasılıktır. Kaldı ki aynı kişinin bile hayatının farklı dönemlerinde farklı sağlık kondisyonlarında bulunabildiğini gözlemlemekteyiz. İstatistiksel olarak düşünmek gerekirse de, normal değerleri bir popülasyona uygulamak anlamsızdır. Bu açıdan yukarıda elde edilen dağılımı referans dağılımı olarak nitelendirmek daha doğru olacaktır. Bu zorluklar göz önünde bulundurulduğunda, referans aralıklarını belirlerken de normal bireylerin değil, referans bireylerin değerlerinin kullanılmasının daha uygun olacağı anlaşılmaktadır. Şu halde referans bireyi, iyi tanımlanmış kriterlere göre seçilmiş kişidir; referans aralığı ise, bu bireylerin oluşturduğu örnek referans dağılımından belli istatistiksel yöntemlerin kullanılması ile elde edilen referans değerlerinin tanımlandığı aralıktır (7).

2.2. Referans Bireylerinin Seçimi

2.2. a) Referans Popülasyonu ve Dışlama Kriterleri

Referans bireylerinin seçimi referans aralığı tayininde en önemli basamaklardan birini oluşturur. Yukarıda da belirtildiği gibi öncelikle referans popülasyonunun iyi belirlenmesi gerekmektedir. Referans popülasyonu istatistiksel bir çalışmada genelde varsayılan ve hedef alınan, ancak ulaşılması çok zor ya da imkansız olan kitleyi temsil eder (11). Bu popülasyon kişinin kendisi olabilir; öyle ki, o kişiden hayatı boyunca alınacak bütün test sonuçları da bir dağılım oluşturacaktır; hastane dışı yani sağlıklı varsaydığımız

popülasyon ya da hastane popülasyonu olabilir. Bir grup çalışmada hastane popülasyonunun kullanılmasına ayrıntılı olarak değinilmiş ve araştırmacılar klinik laboratuvarların kendi hasta popülasyonlarını referans gurubu olarak almalarının daha güvenilir olacağı fikri üzerinde birleşmişlerdir (12,13,14).

Referans popülasyonundan belli kriterler kullanılarak seçilmiş bireylerden oluşturulan kitleye, örnek referans kitlesi denilir. Bu bireylerin nasıl seçileceği konusunda çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Bunları genel olarak doğrudan ve dolaylı örneklendirme olmak üzere ikiye ayırabiliriz. Doğrudan örneklendirme IFCC tarafından önerilen ve bir dizi kriterin hasta seçiminde kullanılması yolu ile yapılmaktadır. Bu kriterlere dışlama kriterleri denir, bunları şöyle sıralayabiliriz:

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

Bu kriterler IFCC tarafından önerilen ve ayrıca NCCLS ilgili dökümanında belirtilen dışlama kriterleridir (7). Her birey seçilirken bu faktörlerin etkisi altında olup olmadığına bakılır, bu kriterler seçim esnasında uygulamanın yönüne göre iki şekilde kullanılabilir. *A priori* uygulamada kriterler bireyler seçilirken kullanılır. *A posteriori* uygulamada ise elde bir veri kitlesi vardır ve kriterler kullanılarak veriler ayıklanır. Buradan da anlaşılacağı gibi birinci yöntem ileriye dönük bir ayıklama, ikinci yöntem geriye dönük bir ayıklamadır (15).

A posteriori ayıklamada elimizde çok iyi düzenlenmiş bir demografik veritabanı olması gerekir.

Diğer bir yöntem dolaylı örneklendirmedir. Burada elde yine bir veri kitlesi vardır, ancak yukarıdaki kriterlere göre bir ayıklama yapılmaksızın olduğu gibi alınır. Bu

yöntem daha pratik bir yöntemdir; ancak dikkat edilmelidir ki bu tip örnekleştirme ile toplanan veri kitlelerinin istatistiksel analizi daha farklı işlemler gerektirir.

Doğrudan örnekleştirme yöntemi uygulama zorluğu nedeniyle fazla popülerite kazanmamıştır.

Dolaylı örnekleştirmenin temel prensibi; klinik laboratuvarlarda üretilen sonuçların çoğunluğu tam olarak Gaussian bir dağılım göstermeseler bile normale yakın bir dağılım halinde çıkmaktadır. Çok fazla sapma veya herhangi bir gruplaşma olmamak şartı ile bu dağılımın içindeki gerçekte Gaussian tipe uyan bölümü alınabilir. Bu amaçla, dolaylı örnekleştirme ile toplanan verileri değerlendirebilen çeşitli istatistiksel analiz yöntemleri tanımlanmıştır. Bu metotlar bilgisayar sistemlerinin yardımı ile de oldukça kolay uygulanır hale gelmiş ve yaygınlaşmıştır (16). Ancak bu yöntemlerinde bazı dezavantajları bulunmaktadır. Çünkü bu konuda tanımlanmış birden fazla yöntem vardır ve elde edilen alt ve üst referans limitleri tamamıyla o yöntemde kullanılan matematiksel metoda bağlı kalmaktadır. Bir diğer dezavantaj ise özellikle bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir; elde edilen referans aralıkları o hastanenin belli bir dönemini yansıtmaktadır ve değerler hastaneden hastaneye farklılıklar gösterebilmektedir (17). Bu şekilde saptanan referans aralıklarının daha genel bir hasta popülasyonuna uygulanması sakıncalı görülmektedir.

Referans aralığı tayininde dolaylı örnekleştirme yoluyla veri toplanmasında uyulması gereken bazı hususlar aşağıda sıralanmıştır (18).

1. Kullanılan örnek dağılım, referans popülasyonunun bir parçası olmalıdır. Hastane popülasyonu dışındakiler dahil edilmemelidir; en uygunu hasta verileri seçilirken hastane kayıtlarının kullanılmasıdır. Buradan taburcu edildiği andaki tanısı ve demografik bilgileri elde edilebilir.
2. Örnek referans dağılımı ünimodal olmalıdır, ancak yatık bir dağılım olabilir. Dağılımın içinde homojeniteyi bozacak gruplaşmalar olmamalıdır.
3. Verilerin konsantre olduğu bölge, dağılımın moduna uymalıdır. Moddan uzak bölgedeki birikmeler büyük olasılıkla hastalıkla ilişkili verilerdir.
4. Total dağılım ile örnek dağılımın modları birbirlerine yakın olmalıdır.

Görüldüğü gibi dolaylı örnekleme, doğrudan örnekleme yönteminden daha kolay bir yöntemdir. Ancak dağılımda bimodal görünüm ortaya çıkarsa, kesinlikle hasta tanısı ve demografisi kullanılarak muhtemel gruplaşmalar engellenmelidir.

Sonuç olarak her iki yolla da örnekleme yapılabilir ve bunlara göre seçilen referans bireyleri de farklı istatistiksel metotlarla değerlendirilebilir. Ne kadar sağlıklı bir veri seçimi yapılırsa daha sonraki basamaklarda, dağılımlarda gruplaşmaya ve uç değerlere o kadar az neden olur. Sıklıkla kullanılan bir diğer kriter de hastanın taburcu olduğu andaki kaydına geçen tanısıdır. Genellikle bu tanı kullanılarak hastanın tüm test sonuçları yerine, bazı test sonuçları dışlanmakta ve o tanıda belirtilen patolojinin etkilemediği test sonuçları örnek referans kitlesine dahil edilmektedir (19). Bu yöntem aslında bir çeşit A posteriori örneklemedir ve yapılan şey hastanın demografik bilgilerinin yanı sıra tanısının da kullanılmasıdır.

2.2.b. Referans Kitlesinin Gruplandırılması

Referans aralığı tayininde önemli bir nokta da elde edilen veri kitlesinin gruplandırılmasıdır. Elde edilen veri kitlesinin Gaussian dağılıma uymasını ve modülasyona uğramamasını beklemekteyiz. Ancak çoğu durumda biyolojik veriler genel olarak Gaussian dağılıma uymamaktadır ve sağa ya da sola yatık dağılımlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni olarak dağılımların içinde modülasyona yol açan faktörlerin fazla olması ileri sürülebilir. Dağılımlardaki bu gruplaşmanın nedeni olan faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz.

Yaş	Örnek alınırkenki postürü
Kan grubu	İrk
Biyoritm	Cinsiyet
Diyet	Menstürel siklus
Açlık ve tokluk	Gebelik
Ekzersiz	Örnek alım saati
Coğrafi yerleşim	Sigara kullanımı

Bu faktörler de ilgili NCCLS dokümanında belirtilmiştir (7). Dikkat edilirse bazı faktörler yukarıda belirtilen dışlama kriterleri ile aynıdır. Bu faktörlerin etkileri

değişebilmektedir. Yaş ve cinsiyet en fazla kullanılan kriterlerdir. Bir çalışmada dışlama kriteri kabul edilen bir faktör başka bir çalışmada dağılımları gruplara ayırmada kullanılabilir. Çalışmanın sonunda istatistiksel olarak gruplar arasında önemli bir fark olup olmadığına bakılabilir, bu amaçla Student's *t*-test kullanılan en yaygın analiz yöntemidir. Bu test iki farklı gurubu karşılaştırmada kullanılır; ANOVA yöntemi ise ikiden fazla gurubun olduğu durumlarda kullanılmaktadır (15,20,21).

İyi hazırlanmış formlar kullanılarak hastane şartları da göz önünde bulundurularak, bu kriterler tek tek uygulanabilir. Özellikle A priori örneklendirmede kullanılması birey seçimini mükemmele yaklaştıracaktır. Bütün bu işlemler kan alımından önce gerçekleştirilir. Anket formları, sağlıklı olduğu düşünülen bireyleri seçmeye ve analitik etkileyebilecek preanalitik faktörleri dışlamaya olanak sağlamalıdır (22,23,24).

2.3. Kan Örneklerinin Alınması

Bilindiği gibi kan alımında standardizasyon önemlidir. Her ölçüm öncesi preanalitik faktörlerin tam olarak ele alınması ve tüm aşamaların standardize edilmesi gerekmektedir. Bunlar yapılmadığı takdirde dağılımların gruplaşması kaçınılmaz olacaktır (25). NCCLS bu gibi örnek tiplerinin standardize edilmiş koşullar altında alınması için prosedürler yayımlamaktadır (26). Ayrıca acil gelen hastalar belli bir gruba uymamaktadır. Bu tip hatalarda teşhis ve tedavinin aciliyeti nedeniyle belli preanalitik safhalara uymak oldukça zor olmaktadır. Acil hastaların test sonuçları için ayrı referans kriterleri tanımlanması kesinlikle gereklidir (25).

Kan alımından bir gün öncesi:

Her zamanki yiyecek alımı. Saat 22:00'den sonra yiyecek alınmaması gerekmektedir. En fazla bir bardak su içilebilir.

Ayaktan hastalarda sabah kan alımı:

Kan alımından 1-3 saat önce kalkmış olma,

En fazla 45 dak. ulaşım süresi veya 500 m yürüyüş,

En az 15 dak. oturma ve ağır kol kas aktivitesi yapılmaması,

Kanın 08:00-10:00 saatleri arasında alınması ve alınırken oturma pozisyonunda, kol yatay pozisyonununun 45 derece altında olması gerekmektedir.

2.4. Kan Örneklerinin Transferi ve Ayrılması

Alınan kan örneği en fazla 2 saat içinde serumuna ayrılmalıdır. Çok erken safhada, bekletilmeden ayrılan serumlarda fibrin oluşumu devam eder, bu da otoanalizörlerde tıkanma veya ölçüm hatalarına yol açabilir. 20-30 dakika beklenildiği takdirde koagülasyon tamamlanacağından bu süre sonunda serumun ayrılması fibrin oluşumunun önüne geçer.

Ayrılan serumlar ışıktan korunmalı ve bekletilmeden analiz edilmelidir. Bu şekilde, bekletilme ile serum analitlerinin hipokonsantre olması engellenecektir.

Bu noktaya kadar referans aralıklarının saptanmasında etki edebilecek preanalitik faktörleri gözden geçirdik. Referans bireylerin saptanmasından, kanların ayrılmasına kadar her safhada standardizasyon ile referans gruplarımızın dağılımlarının olumsuz etkilenmesi engellenmiş olur (15,26,27,28).

2.5. Referans Aralığı Tayininde Veri Sayısının Önemi

Referans gruplarını değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bir konu da elimizdeki verilerin miktarıdır. Veri sayısının çokluğu metodumuzun güvenilirliğini artırır, bu genel istatistiksel bir kuraldır (29,30). Genel olarak referans aralığı tayininde kullanılan istatistiksel yöntemleri parametrik ve non-parametrik yöntemler olarak ikiye ayırabiliriz. Her ikisi de referans kitlesinin dağılım tipine ve veri sayısına oldukça bağlıdır. Bu nedenle önce dağılım tipinin saptanması gerekir. Bunun için de dağılıma etki edebilecek çeşitli faktörleri göz önünde bulundurmalıyız. Bunlar uç değerler, veri sayısı gibi faktörlerdir. Özellikle dağılımı etkileyen, sıklıkla veri sayısının düşük olduğu durumlarda dominant hale geçerler. Olası etkileri en aza indirgeyebilmek ve metodumuzun güvenilir şekilde çalışmasını sağlayabilmek için kullanmamız gereken veri miktarı ne olmalıdır?

Yapılan bir çalışmada belli istatistiksel metotlarla hangi veri sayılarının kullanılması gerektiği ortaya konmuştur (31). Bu çalışmada Gaussian ve Gaussian olmayan dağılımlar çeşitli denek sayılarında incelenmiştir. Gaussian dağılımlarda kullanılan veri sayısı daha düşük olabilmektedir, ancak dağılımın iyi tanımlanması gerekmektedir, çünkü Gaussian olmayan dağılımlar düşük veri sayılarında oldukça anormal sonuçlar verebilmektedirler. Sonuçta, non-parametrik testler kullanıldığı takdirde en az 120 veri ile

çalışılması gerektiği vurgulanmaktadır. Böyle bir analiz ile dağılımın %2,5-%97,5'inci noktaları saptanmış olacaktır. Bu da %95'lik bir dağılım aralığını tanımlamaktadır. Yine aynı çalışmada yaklaşık 200 verinin referans aralığı tayininde optimal sonuç vereceği ileri sürülmektedir.

Aynı konu NCCLS ilgili dokümanında da belirtilmektedir ve non-parametrik yöntemlerle 120 verinin %90 güven aralığı için yeterli olacağı ileri sürülmektedir (7). %95 güven aralığında 153 veri ve %99 güven aralığında ise 198 veri gerektiği ortaya konmaktadır; tabi bu miktarlar minimal miktarlardır. Benzer bir çalışma Horn ve arkadaşları tarafından yapılmıştır; burada 20, 40, 60, 80, 100, 120 denek sayılarında non-parametrik, parametrik transformasyon ve bu iki metodun modifiye tipleri kullanılmıştır(32). Kullanılan modifiye yöntemler özellikle orijinal yöntemleri, düşük denek sayılarına uygulanabilir hale getirmek için tasarlanmıştır. Sonuçlara göre 120 veride yöntemler arasında minimal fark varken veri sayısı düştükçe özellikle non-parametrik yöntemler etkilerini yitirmektedir. 120 verinin altındaki denek sayılarında modifiye non-parametrik yöntemler ise daha iyi sonuçlar vermiştir. Başka bir çalışmada Gaussian istatistiği yani parametrik yöntemlerle, minimum 30 veri ile çalışma yapmanın mümkün olacağı ileri sürülmektedir (33). Veri sayısının artması Gaussian istatistiğini daha kuvvetli kılmaktadır, ancak dağılımda uç değerlerin daha fazla bulunmasına yol açabilmektedir. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda bu durum ele alınmaktadır (31,34). Bu durum dağılımın iyi analiz edilmesi ve uç değerlerin iyi bir şekilde ayıklanması ile ekarte edilebilir.

2.6. İstatistiksel Analizde Uç Değerlerin Önemi

Bir dağılımda uç değerlerin varlığı kaçınılmaz bir olgudur. Elimizde son derece iyi ayıklanmış bir veri kitlesi bulunsa bile uç değerlerin bulunabileceğini hatırdan çıkarmamak gerekir. Dağılımda uç değerlerin arınması için metotlar vardır, bunları şöyle sıralayabiliriz:

1. Dixon metodu:

Burada dağılımın alt ve üst noktalarında bulunabilecek uç değerler aranır. Bu amaçla veriler küçülten büyüğe doğru sıralanır (17). Şu formüller kullanılır:

Eğer $x(n)$ 'in uç değeri olduğu test edilecekse,

$$r = \frac{x(n) - x(n-1)}{x(n) - x(1)}$$

Yukarıdaki formül ile r bulunur. Bu bir oranı ifade eder; r 'in büyüklüğü $1/3$ ' ün üzerinde ise $x(n)$ bir uç değerdir ve atılmalıdır. Eğer birinci değeri test edilecekse, aşağıdaki formül kullanılır:

$$r = \frac{x(2) - x(1)}{x(n) - x(1)}$$

A şekilde r değeri $1/3$ ' ün üzerinde ise birinci değeri, yani $x(1)$ bir uç değerdir ve atılmalıdır (35). Burada dikkat edilmesi gereken ikisi de uç değeri olan iki değeri formüle koyarak kıyaslamamaktır. Bu durumda yanıltıcı olarak ayıklama yapılamayabilir. Hatayı önlemek için mutlaka; en sondan 3. değeri de aynı formülle test etmek gerekir (36).

2. Blok prosedürü:

Genellikle birden fazla uç değer bulunabileceği dağılımlar için kullanılmaktadır; bu durumda uç değeri kendinden sonra gelen ekstrem değerleri bloke edebilmektedir. Diyelim ki en baştaki değeri bir sonrakinden yukarıdaki formüle göre $1/3$ oranından daha düşük değerde farklılık aşarsın, fakat ilk 4 veri bu şekilde yakın değerler olmalarına rağmen, 5. değerden $1/3$ 'ten daha fazla farklılık taşıyorsa bulunduğu grup gerçekte bu oranı geçmiştir (37). Bu yöntemde en düşük farklı uç değeri aranır ve kendinden daha yüksek oranlı değerlerin hepsi atılır.

3. Standart sapmanın kullanılması:

Bu yöntemle daha basit bir kuralı uygulamaktayız; eğer veri sayımız 120'den oldukça fazla ise o zaman belli SD değerlerini aşan verileri rahatlıkla atabiliriz; ki bu değerler büyük olasılıkla hastalıkla ilişkili değerlerdir. Özellikle non-parametrik testlerde ve dolaylı örnekleme ile toplanan, yani belli kriterlere göre seçim yapılmadan toplanan veriler kullanılır. Çünkü burada verilerin bir kısmı doğrudan hastalıkla ilişkilidir ve normalin oldukça üstündedirler. Bu kriterlerde sıklıkla ± 4 SD yöntemi kullanılır. Bu

standart sapmanın altında ve üstünde bulunan veriler atılır; bu yöntem GraphROC programında da kullanılmakta ve programın yazarı tarafından kesinlikle önerilmektedir (38). Bu programda kullanılan algoritma özellikle dolaylı örnekleme ile seçilmiş referans kitleleri üzerinde işlev görmektedir: ± 4 SD yöntemi bu açıdan oldukça güvenilir sonuçlar vermektedir.

4. Grubbs T istatistiği:

Burada da önce tüm veriler küçükten büyüye doğru sıralanır. Her bir alt ve üst veri için bir T değeri saptanır ve önceden belirlenmiş T istatistik tablolarına göre, alt ve üst T değerlerinin derecesine bakılır. Kritik değerleri aştığı takdirde veri uç değer olarak kabul edilir (39). T değeri aşağıdaki formüllere göre hesaplanmaktadır:

$x(n)$ ve $x(1)$ için;

$$T(n) = \frac{x(n) - \bar{X}}{s}$$

$$T(1) = \frac{\bar{X} - x(1)}{s}$$

formülleri kullanılır. Burada \bar{X} aritmetik ortalamayı, s standart sapmayı belirtmektedir.

5. Boxplot çizimlerinde cutt-off bulma yaklaşımı:

Burada da veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır. %75 ve %25 percentil değerleri baz alınarak alt ve üst değer bulunur (40). Bunun için aşağıdaki formüller kullanılır;

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

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

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

Veri sayısını inceledikten sonra sıra dağılımın tipini test etmeye gelmiştir, çünkü elimizde Gaussian bir dağılım var ise rahatlıkla parametrik yöntemleri kullanabiliriz.

Ancak non-Gaussian dağılımlara parametrik yöntemleri uygulamamız mümkün değildir, çünkü bu tip dağılımlar istatistiksel parametreler tarafından tanımlanamazlar. O halde elimizde bulunan veri kitlesine yapılacak bir sonraki işlem dağılım tipinin değerlendirilmesi olacaktır.

2.7. Referans Kitlesinin Dağılım Tipinin Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz öncesi dağılım tipi tayininin önemi yukarıda tartışılmıştı. Bu işlem çeşitli bilgisayar programları ile kolaylıkla gerçekleştirilebilir hale gelmiştir. Ayrıca dağılımın ünimodal ya da bimodal olup olmadığı da aynı zamanda test edilmiş olur. Dağılımın normalite testleri çeşitli yöntemler ile yapılmaktadır, en sık kullanılanlar şunlardır:

Normal dağılıma uygunluk testleri:

Chi-square testi

Kolmogorow –Smirnov(K-S)

Katsayı tabanlı testler:

Yatıklık katsayısı

Basıklık katsayısı

Bunların dışında bir de Shapiro-Wilk testi vardır, bu test K-S testi ile sadece veri sayısı ihtiyacı bakımından farklılık gösterir. Shapiro-Wilk testi daha ziyade düşük veri sayılarında iyi sonuçlar vermektedir ve hatta bu veri miktarlarında K-S testinden daha güvenli sonuçlar üretebilmektedir. IFCC normalite uygunluk testlerinin kullanılmasını daha uygun görmektedir; eğer transformasyon yapıyorsa, bu durumda dağılımdaki değişimin, katsayı tabanlı testler ile takip edilmesini önermektedir (1).

Chi-Square testi önceleri sık olarak kullanılmaktaydı; ancak bu test gruplandırılmış dağılımlarda yetersiz sonuçlar vermektedir. Bazı durumlarda elimizdeki dağılım homojen olmayabilir ve bu durumda dağılımı gruplara ayırmak zorunda kalabiliriz (41, 42). Özellikle yaş, cinsiyet gibi faktörler sonucu dağılım gruplar halinde tanımlanmış ise, K-S testini kullanmamız daha uygun olacaktır. Bu test daha güvenilir ve kuvvetli bir analiz yöntemidir (43) ve dağılımın gruplandırılmasından etkilenmemektedir. Her iki test ile dağılımın yatıklığı ve basıklığı değerlendirilebilir. Teorik olarak olması gereken normal

bir dağılımdır ve bu dağılımın özelliği olarak ortalamanın her iki tarafında homojen ve eşit sayıda dağılmış değerler bulunur. Oysa yatık dağılımlarda grafiğe bakıldığında bir orta nokta tanımlanamaz, çünkü değerler histogramda eşit olarak dağılmamışlardır. Böyle bir durumda ortalama bir değer tanımlamak anlamsızdır; bu gibi dağılımları tanımlamanın en iyi yolu medyan değer kullanılmasıdır. Yine çok basık tipte dağılımlar ortaya çıkabilir ve böyle dağılımlarda hemen hemen her değer frekansı birbirine çok yaklaşmıştır, en uçtaki değer frekansı, en ortadaki değer frekansına oldukça yakındır. Bu tip dağılımlarda, aynı zamanda yatıklık da varsa, bunun düzeltilmesi için logaritmik transformasyon yapılması sonucunda basıklıkta artış ortaya çıkabilir. Bu nedenle logaritmik transformasyon sonrası dağılımın basıklığı kesinlikle kontrol edilmelidir. Bunun tam tersi çok dik dağılımlar da görülebilir; yatıklığın ve basıklığın yönü katsayının işaretine bağlıdır. Normal dağılımın yatıklık ve basıklık katsayısı sıfırdır.

Ayrıca “olasılık plotu” denilen grafik yöntemler de kullanılabilir ve dağılımın tipi belirlenebilir. Ancak bu yöntem IFCC tarafından önerilmemektedir (1).

Bu konuda Solberg ve ark. tarafından yapılmış son bir çalışmada birkaç yöntem bir arada ayrıntılı olarak değerlendirilmektedir (44). Bütün bu işlemlerin sonucunda dağılımın tipi saptanmış olur ve veri sayısının da göz önünde bulundurulması ile birlikte kullanılması en uygun olan istatistiksel analiz yöntemi seçilir.

2.8. Referans Aralığı Tayininde İstatistiksel Yöntemler

Referans aralığı tayininde kullanılan istatistiksel yöntemleri şöyle sınıflandırabiliriz:

- Parametrik yöntemler
- Non-parametrik yöntemler

Bu sınıflandırma çok genel bir sınıflandırmadır, bunların yanında her iki yöntem de kendi içerisinde birçok modifiye yöntemler içermektedir. Bu modifikasyonların amacı yöntemin gücünün artırılması ve daha düşük veri miktarlarında anlamlı sonuçlar üretilebilir hale getirilmesidir. Bu durum daha çok gaussian forma dönüşmeyen dağılımlar için geçerlidir, çünkü dağılımımız normal bir dağılım ise rahatlıkla Gaussian yöntemleri (parametrik yöntemleri) kullanabiliriz ve bu yöntemler düşük veri miktarlarında anlamlı sonuç verebilirler. Ancak biyolojik verilerde non-Gaussian dağılımlara daha sık rastlanması nedeniyle daha çok parametrik olmayan yöntemler kullanılmaya başlanmıştır;

bu yöntemlerin bir dezavantajı daha yüksek denek sayıları gerektiriyor olmalarıdır. Sözü edilen modifikasyonlar ile bu problemler aşılmaya çalışılmaktadır (3,32,34). Genellikle, bu modifiye yöntemlere dolaylı yöntemler denir (38). Bunların çoğu bilgisayar programları haline getirilmiş ve rahatlıkla uygulamaya sokulmuştur (16,18). Eğer dağılımımız Gaussian değilse ve çalışmamızı parametrik yöntemlerle yapmak istiyorsak bu durumda data transformasyonu izlememiz gereken bir diğer çözüm yolu olabilir(3).

2.8.a. Parametrik yöntemler

Gaussian dağılımlar belli parametreler tarafından tanımlanır; bunlar ortalama, SD, medyan gibi dağılımın şeklini tanımlayan parametrelerdir. Bu tip dağılımlarda referans aralıklarının saptanmasında parametrik yöntemler kullanılır ve non-parametrik yöntemlere göre daha komplikedir. Ancak elde edilen güven aralıklarından daha dar çıkmaktadır; bu da daha kesin bir yaklaşımda bulunulmasına olanak sağlar (45). Parametrik yöntemler iki guruba ayrılmaktadır:

- 1- Gaussian yüzde tahmini yöntemi
- 2- Gaussian tolerans aralığı yöntemi

Gaussian yüzde tahmin yönteminde, %2,5-%97,5'lik bir bölgenin sınırlarını oluşturan alt ve üst değerler aranmaktadır. Bu bölge dağılımın %95'ine tekabül eder; ancak bu yöntemde dikkat edilmesi gereken husus, kullandığımız dağılımın örnek bir dağılım olduğudur. Bu konuda sıkça yapılan bir hata, örnek dağılımının direkt olarak kullanılmasıdır. Ortalamanın ± 2 SD aralığını oluşturan noktalar referans aralığı olarak belirlenmektedir. Bu oldukça yanlış bir uygulamadır ve ancak gerçek popülasyon ile çalıştığımız takdirde yapılabilir; aksi takdirde oldukça büyük bir sistematik hata oluşturacaktır. Asıl uygulaması gereken formül aşağıdaki gibidir:

Aritmetik ortalama $\pm k$. (standart sapma)

Burada k değeri, c katsayısına ve denek sayısına göre değişen bir faktördür; c katsayısı çeşitli istatistiksel yayınlarda tablolar halinde verilmektedir. Örneğin, %2,5 ile %97,5 arasına denk gelen k değeri bulunmak isteniyorsa, (1-0,025) ile 0,975 bulunur ve bu da tablodan 1,960 değerine tekabül eder ve $k = 1,960.c$ olarak verilir (46,47,48). Sonuçlar

istenilen güven aralığında sunulabilir; %90, %95 gibi. Bu şekilde alt ve üst sınırlar belli bir aralık halinde verilmektedir.

Diğer yöntem Gaussian tolerans aralığı yöntemidir, kullanılan formül ise aynıdır; yalnız burada dağılımın %95'i belli bir olasılık içerisinde ya da tolerans dahilinde tanımlanmaktadır. Diyelim ki %90 olasılıkla bu bölgeyi tanımlamak istiyoruz, bu durumda yine bir k faktörü kullanılır ve aldığı değer istediğimiz olasılık derecesine göre değişir. Burada da k faktörünün değeri belli istatistiksel tablolardan 0,90 tolerans derecesine ve denek sayısına bakılarak bulunur ve yukarıdaki denklemde yerine konulur (46,49,50). k faktörü tolerans aralığının derecesi ile değişmektedir, %90'ın altında olasılıklarda Gaussian tolerans aralığı yöntemi ile çok geniş referans aralıklarının ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuç ancak çok yüksek denek sayıları ($n \geq 1000$) kullanılarak engellenebilir. Ayrıca elde edilen %95'lik bölge dağılımında farklı yerlerde lokalize olabilmektedir(17). Bilindiği üzere referans aralığının çok geniş tutulması testin diagnostik gücünün azalmasına neden olmaktadır. Tam tersine %95 olasılıkta ise çok dar bir aralık ortaya çıkmaktadır. Bu nedenlerden dolayı bu yöntem, Gaussian yüzde tahmini yöntemine göre daha az tercih edilir hale gelmiştir.

2.8.b Non-Parametrik Yöntemler

Bu yöntemler son zamanlarda oldukça popüler olmuştur, non-parametrik yöntemleri de kendi içerisinde gruplara ayırabiliriz:

- 1- Non-parametrik yüzde tahmini yöntemi
- 2- Non-parametrik tolerans aralığı yöntemi
- 3- Modifiye non-parametrik yöntemler

Bu yöntemlerin en büyük avantajı non-Gaussian dağılımlarda işleyebilir olmalarıdır. Bu sayede referans bireylerinin seçimi daha da kolaylaşmakta ve özellikle hastane veri tabanlarında kayıtlı hasta test sonuçları rahatlıkla kullanılabilir. Öyle ki, hasta örnekleri dolaylı örneklendirme yöntemi ile hiç ayıklanmaksızın olduğu gibi alınmakta ve istatistiksel olarak değerlendirmeye tabi tutulabilmektedir. Örneklendirmenin tipi ne olursa olsun, eğer dağılımımız non-Gaussian çıkıyorsa, o zaman non-parametrik yöntemleri kullanmamız gerekmektedir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi non-parametrik yöntemler için denek sayısının en az 120 olması gerekir, düşük denek

sayılarında ise oldukça yetersizdirler. Bu problemin aşılması için birçok modifiye yöntem tasarlanmıştır ve bunlara genel olarak dolaylı yöntemler denilmektedir.

Non-parametrik yüzde tahmini yöntemi, alt ve üst değerleri kesin bildirmesi açısından daha fazla tercih edilmektedir; bu nedenle modifiye yöntemlerin çoğu bu yöntemi baz almaktadır. Burada dağılımın %95'ini içine alan yani %2,5 ile %97,5' e tekabül eden noktaları aramaktayız, ilgili formüller aşağıda verilmektedir:

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

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

'n' veri sayısını belirtmektedir. Öncelikle veriler en küçük değerden başlayarak büyüklüklerine göre sıralanır; yukarıdaki sonuçlar ise sıra numarasına tekabül ederler. Bazı durumlarda küsürlü rakamlar çıkabilir, bu durumda rakamlar yuvarlanarak küsürat kaldırılır. Alt değer için 12,5 sonucu örnek verilecek olursa, yuvarlanarak 13 olur ve 13. sıradaki veri dağılımının alt noktası olarak tanımlanır, aynı şekilde üst nokta da tayin edilir (46).

Diğer yöntem non-parametrik tolerans aralığı yöntemidir. Bu metot ilk olarak Wilks tarafından tanımlanmıştır (51). Burada yine veri sayısı ve güven aralığı seçimine göre farklı istatistiksel tablolar kullanılır. Veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır, bu sefer sıra numaralarına tekabül eden değerler bu tablolardan çıkartılır (52). Ancak burada yüzde tahmini yönteminde olduğu gibi dağılımın kesin bir yüzdesine uyan sıra değeri yerine, tablodan veri sayısı ve güven aralığına uyan değerler elde edildiği için %95'lik bölge dağılımında değişen bölgelerde lokalize olabilmekte ve güven aralığının (tolerans ölçüsünün) derecesine göre defazla geniş ya da dar çıkabilmektedir. Reed ve ark. bu yöntemlerin tümünü çalışmalarında değerlendirmiş ve oldukça aydınlatıcı bir karşılaştırma yapmışlardır (17).

2.8.c Veri Transformasyonu

Veri transformasyonu Gaussian forma uymayan dağılımlara uygulanan bir yöntemdir. Bu tip dağılımlarda parametrik yöntemlerin kullanılması büyük hatalara yol açmaktadır. Data transformasyonu ile dağılım Gaussian forma yaklaştırılabilir. Tabii bu yaklaştırma da belli ölçüde bir hata payı içerecektir; bu nedenle transformasyon sonrası

dağılımın tipi yeniden test edilmelidir. Yeni ortaya çıkan verilerin oluşturduğu dağılımda, yatıklık ve basıklık katsayılarına bakılarak değerlendirme yapılması yeterli olur. Veri transformasyonu çeşitli metotlarla yapılmaktadır, en sık kullanılan yöntemler şunlardır:

- Logaritmik transformasyon
- Trigonometrik transformasyon
- Karekök normalizasyonu

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

Dağılım test edilir, non-gaussian tipte ve pozitif yatıklık gösteriyorsa, logaritmik veya karekök metodu ile transforme edilir.

Yeni elde edilen verilerin dağılımı test edilir; bu amaçla yatıklık, basıklık katsayılarına bakılır. Ayrıca dağılımın şekli gözden geçirilir. Katsayılar sıfır veya oldukça yakın çıkıyorsa dağılım parametrik olarak değerlendirilir; aksi takdirde başka bir normalizasyon uygulanır veya dağılım non-parametrik olarak değerlendirilir.

Elde edilen %2,5 ve %97,5 yüzde değerleri orijinal skalaya geri çevrilir. Örneğin transformasyon için $y=\log_{10}(x)$ kullanılmış ise, transformasyon sonrası elde edilen değerler y olmak üzere $x=10(y)$ olarak bulunur.

2.9. Referans Aralıklarının Transferi ve Sunumu

Bütün bu işlemlerin klinik laboratuvar tarafından yapılması gerekmektedir, bu ise oldukça uzun ve pahalı bir süreç olabilir. Bu durumun daha da kolaylaştırılması amacıyla bazı laboratuvarlar, başka bir laboratuvarda üretilen ya da üretici firma tarafından sunulan referans aralıklarının kendi laboratuvarlarına transfer edilmesi yoluna gitmektedirler. Ancak bu işlem belli bir süre uygulanmalı ve yeterli miktarda verinin toplanması ile klinik laboratuvar ilgili testler için kendi referans aralığını saptamalıdır.

Referans aralığı transferi uyulması zorunlu bir grup işlem gerektirir. Bunlar NCCLS ilgili dokümanında ayrıntılı olarak verilmektedir (7).

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

3. MATERYAL METOT

Çalışma grupları:

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır, kullanılan test verileri *A posteriori* olarak elde edilmiştir. Ancak belirlenmiş verilere göre hasta seçimi yapılmamıştır. Çalışma grupları Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına 01.06.2005 ile 30.09.2005 tarihleri arasında ayaktan başvuran hastaların bulguları ile oluşturuldu.

Hasta seçimi yapılırken aynı kişiye ait mükerrer ve patolojik sonuçları elimine etmek için yatan hastalar; ayrıca acil, hemodiyaliz, organ nakli, gebe polikliniği ve diyabet ünitesinde takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu tip popülasyon örneklendirmesine dolaylı referans kitlesi örneklendirmesi denir.

Referans bireylerin cinsiyet dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1: Cinsiyet değişkeni için frekans dağılımı

Cinsiyet		
	Frekans	Yüzde
Kadın	9242	58.48
Erkek	6563	41.52
Toplam	15805	100

3-12 yaş grubu için cinsiyet ayrımı yapılmadı. Diğer yaş grupları ise kadın ve erkek olarak ayrıldı. Bu gruplar 13-24, 25-44, 45-64, ve 65 ve üstü yaş gruplarıdır. Ayaktan başvuran hastalar öncelikle hiçbir eliminasyon yapılmadan çalışmaya dahil edildi. İkinci aşamada istatistiksel yöntemler ile uç değerler ayıklandı.

Referans bireylerin yaş değişkeni için frekans dağılımı Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 2: Yaş değişkeni için frekans dağılımı

Yaş		
	Frekans	Yüzde
3 - 12 yaş arası	89	0.6
13 - 24 yaş arası	1545	9.8
25 - 44 yaş arası	4969	31.4
45 - 64 yaş arası	6454	40.8
65 yaş ve üstü	2748	17.4
Toplam	15805	100

Bu çalışmada laboratuvarımızda çalışılan biyokimya testlerinden 18 adedini inceledik. Bunlar: Albumin (ALB), Alkale fosfataz (ALP), Alanin transaminaz (ALT/SGPT), Aspartat aminotransferaz (AST/SGOT), Demir (FE), Gama-glutamil transferaz (GGT), Glukoz (GLU), High dansite lipoprotein (HDL-C), Kalsiyum (CA), Kolesterol (CHOL), Kreatin kinaz (CK), Kreatinin (KREA), Laktat dehidrogenaz (LDH), Total bilirubin (T-BIL), Total protein (T-PRO), Trigliserid (TG), Ure (URE) ve Urik asittir (UA).

Kan grupları:

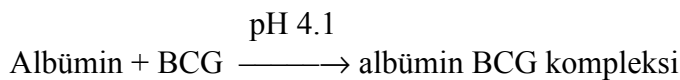
Kan örnekleri, hastanemizin kan alma ünitesinde sabah saat 7:30 ile 10:00 saatleri arasında ayaktan başvuran hastalardan, oturur pozisyonda, antekübital venden kuru tüplere alındı. Alınan örnekler iki saat içinde 1600g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra bekletilmeden çalışıldı.

Analitlerin tayini:

Tüm analitler, Roche-Germany firmasına ait Hitachi D,P Modüler otoanalizöründe, aynı firmaya ait kitlerle çalışıldı.

ALB test prensibi:

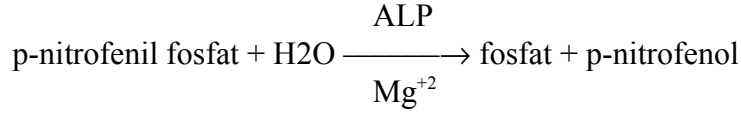
Albümin BCG metod



Oluşan mavi-yeşil kompleks fotometrik yöntemle okunur.

ALP test prensibi:

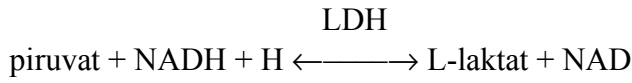
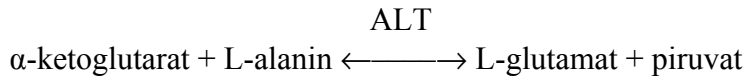
GSCC optimize metod



Oluşan p-nitrofenol miktarı fotometrik olarak okunur.

ALT/GPT test prensibi:

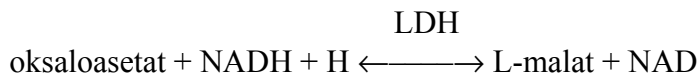
IFCC pridoksal fosfatsız ALT aktivasyonu



Azalan NADH absorbansı fotometrik olarak okunur.

AST/SGOT test prensibi:

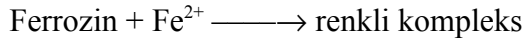
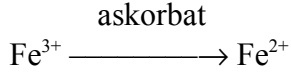
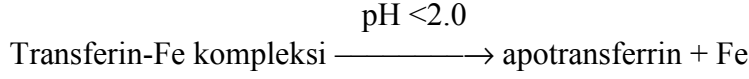
IFCC pridoksal fosfatsız AST aktivasyonu



Azalan NADH oranı fotometrik olarak ölçülür.

FE test prensibi:

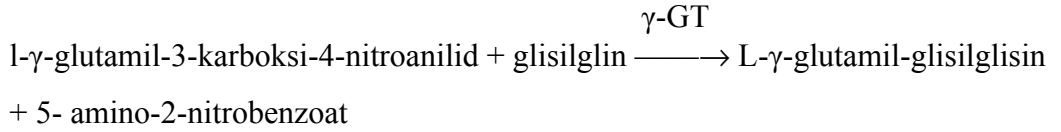
Deproteinizasyon olmayan FerroZine yöntemi



Oluşan rengin konsantrasyonu fotometrik olarak ölçülür.

GGT test prensibi:

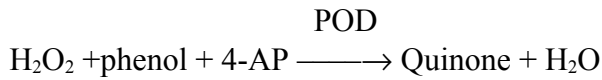
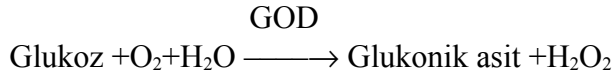
Szasz kinetik prosedür



5-amino-2-nitrobenzoat miktarı fotometrik olarak ölçülür.

GLU test prensibi:

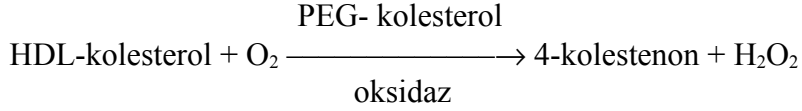
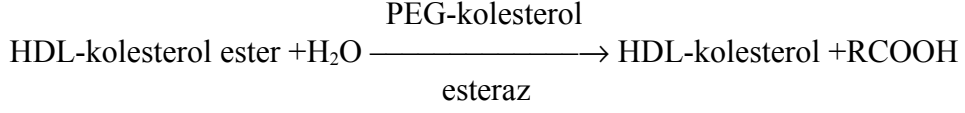
Glukoz oksidaz yöntemi



Oluşan kırmızı renkli kinon bileşikleri fotometrik olarak ölçülür.

HDL-C test prensibi:

PEG modifiye enzim oksidaz



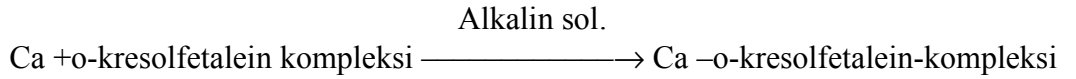
mor-mavi pigment + 5H₂O

Oluşan renk konsantrasyonu fotometrik olarak ölçülür.

(*HSDA: N-(2-hidroksi-3-sulfopropil)-3,5 –dimetoksianilin)

CA test prensibi:

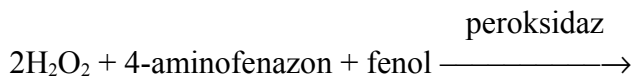
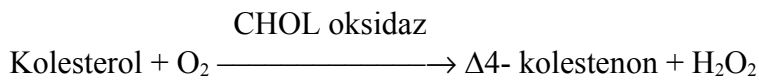
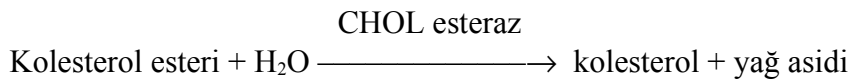
CPC (o-krezolfetalein kompleksi) yöntemi



Açığa çıkan mor kompleksin fotometrik olarak ölçümü yapılır.

CHOL test prensibi:

Kolesterol CHOD-PAP yöntemi

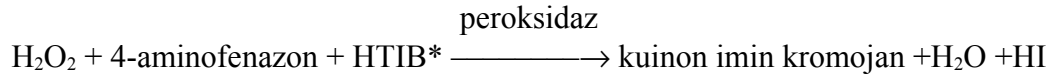
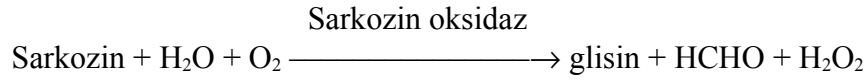
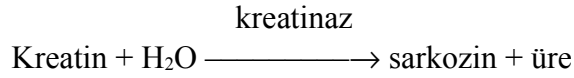
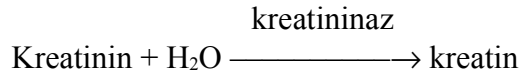


4 (p-benzokinon monoimino) fenazon + 4H₂O

Oluşan renkli kompleks fotometrik olarak okunur.

CREA test prensibi:

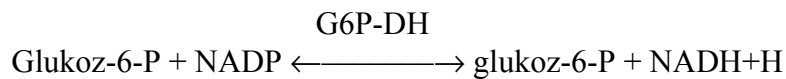
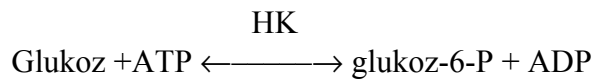
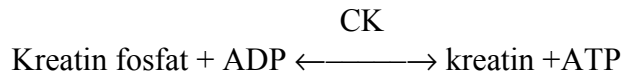
Jaffe alkalin pikrat metodu



(*HTIB: 2,4,6-triiodo-3-hidroksibenzoik asit)

CK test prensibi:

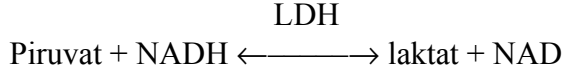
IFCC NAC yöntemi



Oluşan NADH miktarı fotometrik olarak okunur.

LDH test prensibi:

DSCC LDH optimize yöntem



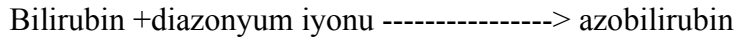
NADH'in azalan absorbansı fotometrik olarak okunur.

TBİL test prensibi:

Jendrassik-Grof metod

İndirekt bilirubin reaktif içeriğindeki deterjana serbestleştirildikten sonra;

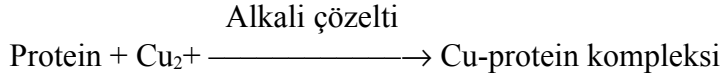
pH 1-2



Azo boyasının renk yoğunluğu fotometrik olarak ölçülür.

TPRO test prensibi:

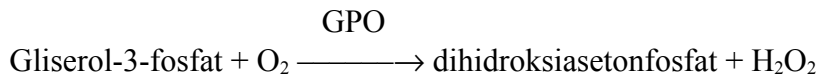
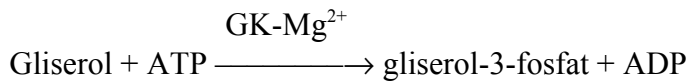
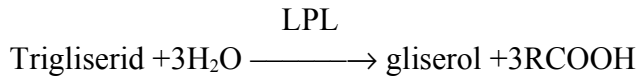
Biüret reaksiyonu

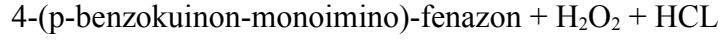
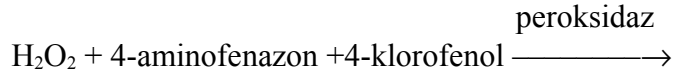


Renk yoğunluğu fotometrik olarak okunur.

TG test prensibi:

TG GPO-PAP yöntemi



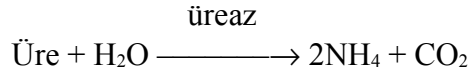


Oluşan kırmızı renk fotometrik olarak ölçülür.

(GPO:Gliserol fosfat oksidaz)

URE test prensibi:

Talke Schubert yöntemi

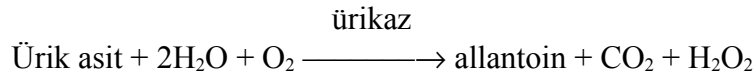


(GLDH: glutamat dehidrogenaz)

NADH sarfıyatı kinetik olarak ölçülür.

UA test prensibi:

Ürikaz yöntemi



Açığa çıkan renk yoğunluğu fotometrik olarak ölçülür.

*TOOS:N-eti-N82-hidroksi-3-sülfopropil) -3-metilalanin

Laboratuvarımızda halen kullanmakta olduğumuz referans aralıkları Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3: Halen kullanmakta olduğumuz referans değerleri

Test	Referans aralığı	Birim
ALB	3,4 -4,8	mg/dl
ALP	0 -270	U/L
CA	8,1-10,4	mg/dl
CHOL	50 -200	mg/dl
GLU	70 -110	mg/dl
HDL	35 -55	mg/dl
LDH	240-480	U/L
TBIL	0,0 -1,1	mg/dl
TG	0,0 -200	mg/dl
TPRO	6,6-8,7	mg/dl
URE	10,0 -50	mg/dl
ALT	E	0,0 -41
	K	0,0- 31
AST	E	0,0- 38
	K	0,0 -32
CREA	E	0,0 -1,17
	K	0,0 -0,95
FE	E	58 -158
	K	37-145
GGT	E	11,0 -49
	K	7,0 -32
UA	E	3,4 -7,0
	K	2,4 -5,7
CK	E	0 -190
	K	0 -167

İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel analiz için kullanılan yöntem, non-parametrik dolaylı referans aralığı tahmini yöntemidir. Bu çalışmada tanımlayıcı istatistiksel analizler için SPSS 13.0 (Statistical Packages for Social Sciences) programı ve referans aralığı hesaplamaları ve grafiklerin oluşturulmasında Veli Kairisto tarafından tanımlanan ve bilgisayar programı haline getirilen GraphROC bilgisayar programı kullanıldı. Bunun dışında veri transformasyonu, tablolama ve dizin işlemleri için Microsoft Excel programı kullanıldı. Önce veriler belirtilen yaş gruplarına ayrıldı, daha sonra her test grubunda cinsiyetler arasında fark anlamlılığı analizi, independent samples test (student-t) ile %95 güven aralığında, $p>0,05$ anlamlılık düzeyinde çalışıldı. Bu sonuçlara göre 3-12 yaş referans grubu için cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadığından cinsiyet ayrımı yapılmadan, diğer gruplarda cinsiyet ayrımı yapılarak testlerin referans aralığı çalışıldı.

Gruplara ayrılan verilerin normalite test analizleri Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile yapıldı. Sonuçlar Tablo 4 ve 5'te özetlenmiştir.

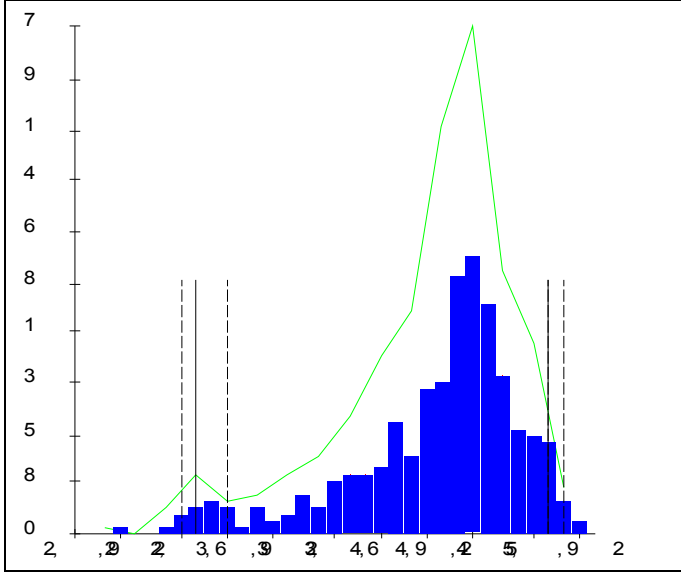
Tablo 4: One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test (Erkek)

Test	Veri sayısı	Kolmogorov-Smirnov Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
ALB	1572	15,194891	0,00
ALP	1877	15,821145	0,00
ALT	2100	18,393554	0,00
AST	1847	17,05582	0,00
FE	1555	16,101297	0,00
GGT	1791	17,004621	0,00
GLU	1802	17,292992	0,00
HDL	1825	16,54998	0,00
CA	1842	16,1021	0,00
CHOL	1798	16,106417	0,00
CK	1660	17,050938	0,00
CREA	1999	16,812349	0,00
LDH	1709	15,11025	0,00
TBIL	2102	18,590766	0,00
TPRO	2217	20,249314	0,00
TG	1791	14,905104	0,00
URE	1970	19,160263	0,00
UA	2045	16,940622	0,00

Tablo 5: One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test (Kadın)

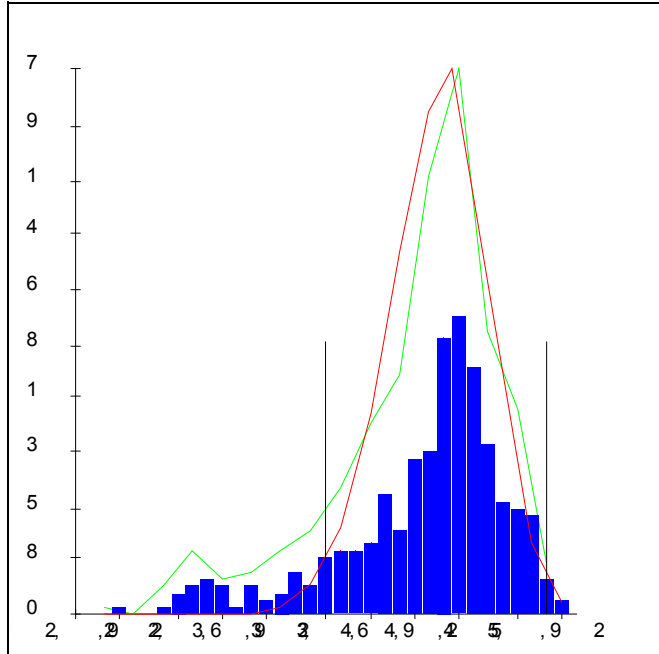
Test	Veri sayısı	Kolmogorov-Smirnov Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
ALB	2066	7,818448	0,00
ALP	2713	8,795299	0,00
ALT	3873	15,98633	0,00
AST	3897	15,62188	0,00
FE	1022	1,514784	0,02
GGT	2483	10,00738	0,00
GLU	3833	15,85901	0,00
HDL	2100	2,289367	0,00
CA	2288	5,226241	0,00
CHOL	2263	2,137225	0,00
CK	695	4,183095	0,00
CREA	3822	11,98828	0,00
LDH	1865	4,748099	0,00
TBIL	1564	5,280301	0,00
TPRO	1902	4,254472	0,00
TG	2180	6,259454	0,00
URE	3810	12,88427	0,00
UA	1992	5,129964	0,00

Daha sonra değerlerin frekansları incelendi. Frekans verileri GraphROC programına aktarılarak referans aralıkları hesaplandı. GraphROC programında hesaplama tekniği; bizim örnekleme yöntemimiz dolaylı örneklendirme olduğundan ve dağılımlarımız non-Gaussian çıktığından, indirekt metot olarak seçildi. Programda Dixon metoduna göre uç değerler ayıklanarak, %95 güven aralığında referans aralıkları hesaplandı ve grafikler oluşturuldu (Grafik 1 ve 2).



Grafik 1: Referans grubunda ALB değerinin dağılımı

ALB değerlerinin GraphROC programında ham dağılımı görülmektedir. Bu dağılıma göre %95 güven aralığında; ALB ortalaması: 4.26, SD: 0.56, alt değer: 2.7 ve üst değer: 5.0 olarak hesaplanmıştır.



Grafik 2: ALB değerinin hesaplanmış referans aralık dağılımı

Aynı dağılımda ± 4 SD ve dixon metoduyla uç değerlerin atılmasından sonra yapılan hesaplama sonucunda, %95 güven aralığında ortalama: 4.21, SD sol: 0.37, SD sağ: 0.26, alt değer: 3.7 ve üst değer: 4.95 olarak elde edildi.

Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmalarda Tek yönlü Varyans Analizi (Oneway ANOVA) kullanıldı (Tablo 6). Varyans analizi sonucu fark önemli çıktığı için hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma Tukey HSD ve Tamhane's T2 testleri uygulandı. Aralarında anlamlı fark çıkan grupların ikili karşılaştırmaları Dunnett testi ile yapıldı (Tablo 10).

Tablo 6: Kadın cinsiyetinde yaş grupları arası fark anlamlılığı

TEST		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ALB	Gruplar arası	37,38036	4	9,34509	40,78228	0,00
	Gruplarla beraber	472,2696	2061	0,229146		
ALP	Gruplar arası	9920542	4	2480136	206,0332	0,00
	Gruplarla beraber	32597697	2708	12037,55		
ALT	Gruplar arası	8826,515	4	2206,629	3,059027	0,015
	Gruplarla beraber	2790181	3868	721,3498		
AS	Gruplar arası	19138,07	4	4784,519	12,00491	0,00
	Gruplarla beraber	1551144	3892	398,5469		
FE	Gruplar arası	15086,22	4	3771,555	2,731933	0,027
	Gruplarla beraber	1404014	1017	1380,545		
GGT	Gruplar arası	37678,5	4	9419,625	19,82327	0,00
	Gruplarla beraber	1177496	2478	475,1802		
GLU	Gruplar arası	444251,6	4	111062,9	54,4859	0,00
	Gruplarla beraber	7802913	3828	2038,379		
HDL	Gruplar arası	155,4894	4	38,87236	0,219473	0,927
	Gruplarla beraber	371059,7	2095	177,1168		
CA	Gruplar arası	23,28198	4	5,820494	15,18624	0,00
	Gruplarla beraber	875,0148	2283	0,383274		
CHOL	Gruplar arası	368705,9	4	92176,47	50,35052	0,00
	Gruplarla beraber	4133710	2258	1830,695		
CK	Gruplar arası	52015,95	4	13003,99	3,840358	0,004
	Gruplarla beraber	2336436	690	3386,139		
CREA	Gruplar arası	34,11694	4	8,529236	81,21051	0,00
	Gruplarla beraber	400,8852	3817	0,105026		
LDH	Gruplar arası	894324,7	4	223581,2	26,31446	0,00
	Gruplarla beraber	15803514	1860	8496,513		
TBIL	Gruplar arası	2,246492	4	0,561623	5,42096	0,000
	Gruplarla beraber	161,5157	1559	0,103602		
TPRO	Gruplar arası	18,03319	4	4,508297	10,66522	0,00
	Gruplarla beraber	801,8813	1897	0,42271		
TG	Gruplar arası	567600,9	4	141900,2	14,75394	0,00
	Gruplarla beraber	20918680	2175	9617,784		
URE	Gruplar arası	8051,821	4	2012,955	3,469099	0,007
	Gruplarla beraber	2207863	3805	580,2531		
UA	Gruplar arası	188,8535	4	47,21337	15,46411	0,00
	Gruplarla beraber	6066,497	1987	3,053094		

Tablo 6’da Kadın cinsiyetinde; One-Way ANOVA testine göre hesaplanan fark anlamlılığı sonuçlarında HDL dışında tüm testlerde, yaş grupları arasında anlamlı fark görülmektedir.

Tablo 7: Erkek cinsiyetinde yaş grupları arasında fark anlamlılığı

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ALB	Gruplar arası	509356663,6	343	1485005	2,846569	0,00
	Gruplarla beraber	1262992932	2421	521682,3		
ALP	Gruplar arası	548429691,5	354	1549236	10,33773	0,00
	Gruplarla beraber	395786382,5	2641	149862,3		
ALT	Gruplar arası	135938088,3	349	389507,4	4,428503	0,00
	Gruplarla beraber	255156458,2	2901	87954,66		
AST	Gruplar arası	12448045,77	409	30435,32	1,516831	0,00
	Gruplarla beraber	61720169,98	3076	20065,07		
FE	Gruplar arası	599447752,8	429	1397314	32,20477	0,00
	Gruplarla beraber	81483458,83	1878	43388,42		
GGT	Gruplar arası	1403383809	396	3543899	20,68718	0,00
	Gruplarla beraber	438893401,1	2562	171308,9		
GLU	Gruplar arası	111497222,7	376	296535,2	2,615427	0,00
	Gruplarla beraber	288890351,1	2548	113379,3		
HDL	Gruplar arası	1802670238	391	4610410	7,547665	0,00
	Gruplarla beraber	1496556192	2450	610839,3		
CA	Gruplar arası	597391930,2	403	1482362	16,16769	0,00
	Gruplarla beraber	232884142,1	2540	91686,67		
CHOL	Gruplar arası	239415129,3	383	625104,8	2,225797	0,00
	Gruplarla beraber	729917110,2	2599	280845,4		
CK	Gruplar arası	434638740	352	1234769	2,08672	0,00
	Gruplarla beraber	1272805233	2151	591727,2		
CRE	Gruplar arası	948732462,4	366	2592165	4,91316	0,00
	Gruplarla beraber	1529501717	2899	527596,3		
LDH	Gruplar arası	185744349,3	352	527682,8	6,979062	0,00
	Gruplarla beraber	199230819,2	2635	75609,42		
TBIL	Gruplar arası	176536432,6	364	484990,2	0,852687	0,975
	Gruplarla beraber	1616468195	2842	568778,4		
TPRO	Gruplar arası	219263251,4	385	569514,9	1,035995	0,314
	Gruplarla beraber	1584315269	2882	549727,7		
TRI	Gruplar arası	7976321540	359	22218166	13,85273	0,00
	Gruplarla beraber	4402659605	2745	1603883		
URE	Gruplar arası	453590218	337	1345965	37,29703	0,00
	Gruplarla beraber	99385595,46	2754	36087,73		
UA	Gruplar arası	2566760354	398	6449147	243,2715	0,00
	Gruplarla beraber	97132947,3	3664	26510,08		

Erkek cinsiyetinde One-Way ANOVA testine göre Total bilirubin ve Total protein dışında bütün testlerde yaş grupları arasında anlamlı fark görülmektedir.

4. BULGULAR

Elde ettiğimiz değerlerin, yaş ve cinsiyet gruplarında istatistiksel olarak fark anlamlılığını $p > 0,05$ düzeyinde değerlendirdik.

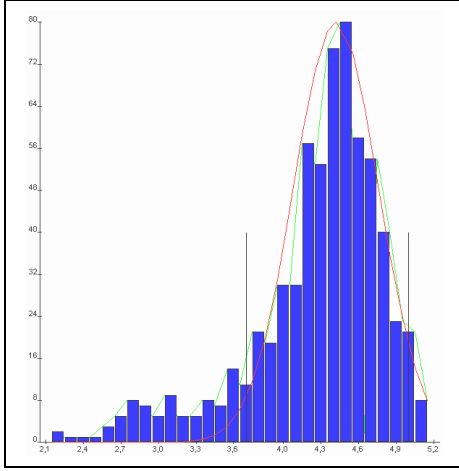
3-12 yaş grubunda hesaplanan referans değerler Tablo 8' de gösterilmiştir.

Tablo 8: 3-12 yaş referans grubunda elde edilen sonuçlar

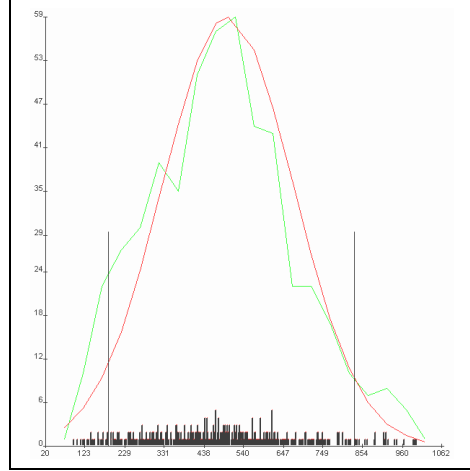
Test	Veri Sayısı	Ortalama	SD	Sola SD	Sağa SD	Bulunan referans aralığı	
ALB	662	4,23	0,59	0,32	0,32	3,8 - 5,0	g/dl
ALP	511	492,94	195,02	168	168	199-881	U/L
ALT	912	18,2	8,4	5,1	5,1	5,6-25	U/L
AST	938	29,2	10,5	6,9	6,9	13 - 40	U/L
CA	790	10,06	0,68	0,48	0,48	9.4 -11.3	mg/dl
CHOL	157	164	38,2	34	34	97 -225	mg/dl
CK	694	110	52,9	36,8	36,8	33-170	U/L
CREA	470	0,45	0,23	0,14	0,14	0.18-0.73	mg/dl
FE	266	61,5	36	71	71	13 -140	(μ g/dl)
GLU	980	85	11	8,8	8,8	70 -103	mg/dl
GGT	184	15,5	9,8	5,2	5,2	5 -20	U/L
HDL	674	47,5	17,3	17,6	17,6	13 - 74	mg/dl
LDH	620	422,06	78,9	66,67	66,67	314 - 551	U/L
TBIL	641	0,48	0,36	0,2	0,2	0,14 -0,73	mg/dl
TPRO	378	7,2	0,8	0,047	0,47	6,5 - 8,4	g/dl
TG	672	117	77	75	75	39 - 212	mg/dl
URE	532	32,6	19,5	9,5	9,5	9 - 45	mg/dl
UA	390	4,08	1,54	1,31	1,31	1,4 - 6,2	m/dl

Grafik 3: 3-12 yaş referans grubunda dağılımlar

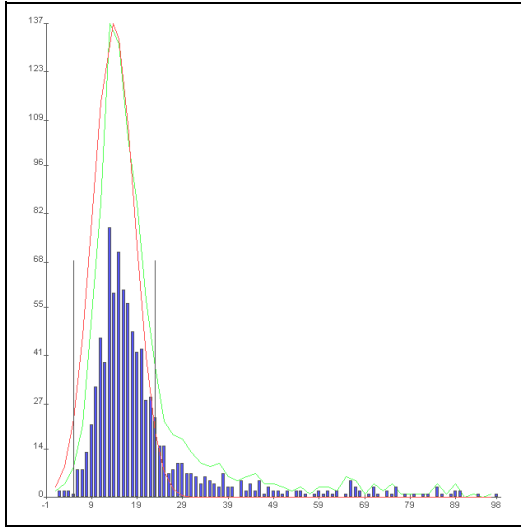
ALB



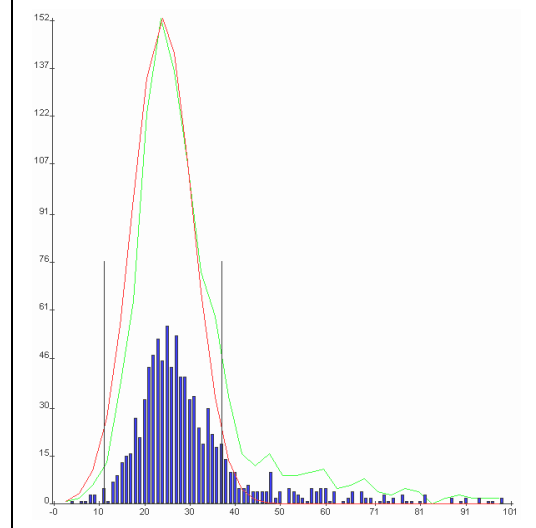
ALP



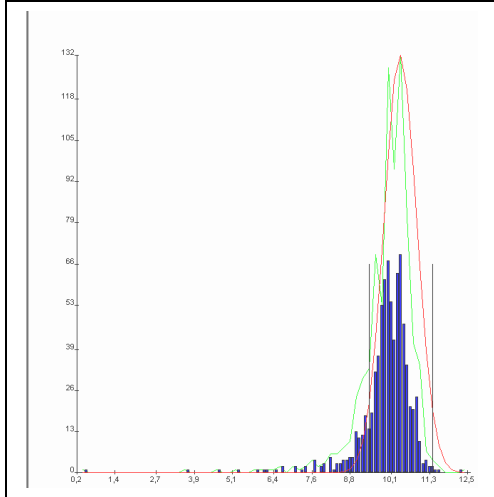
ALT



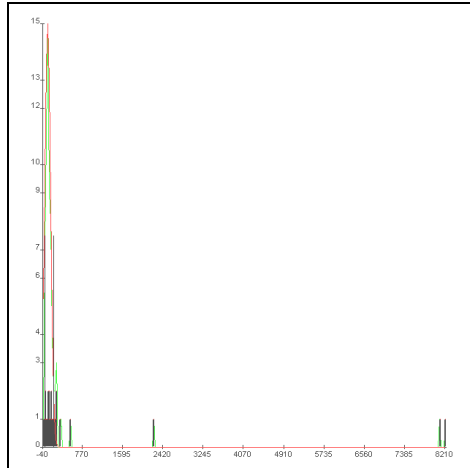
AST



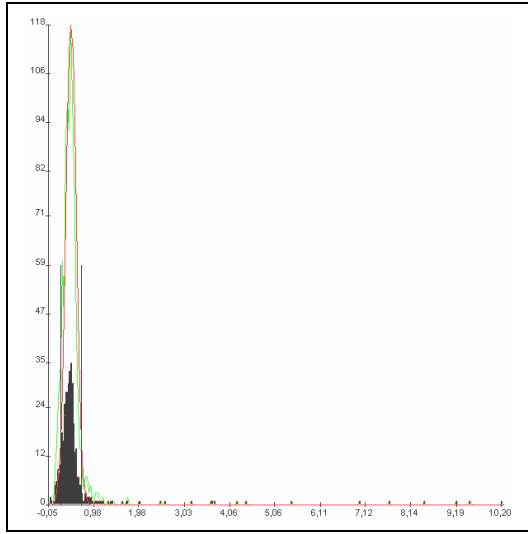
CA



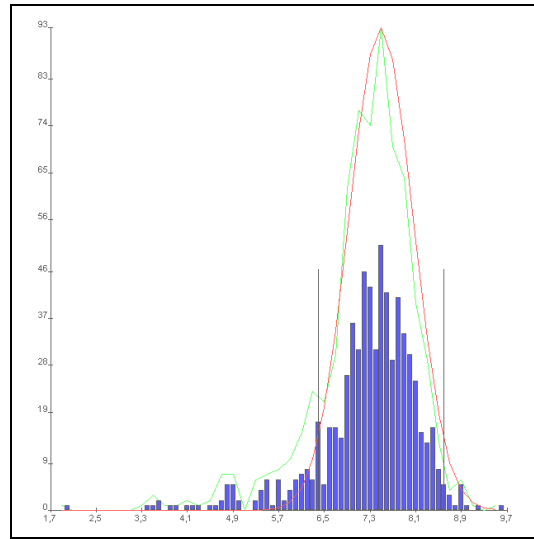
CK



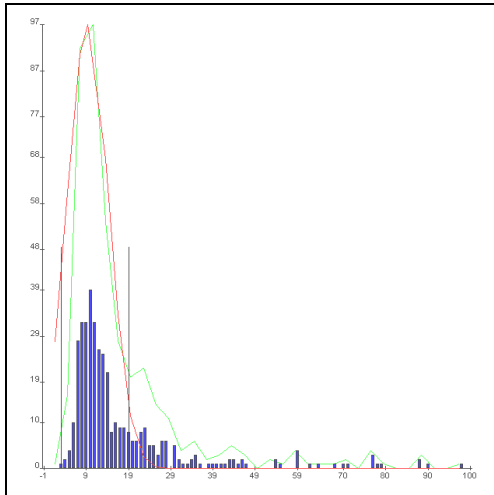
CRA



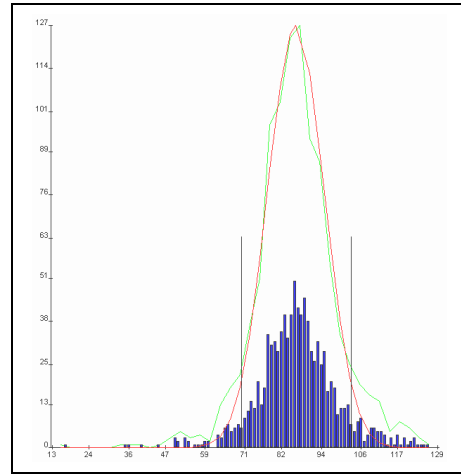
FE



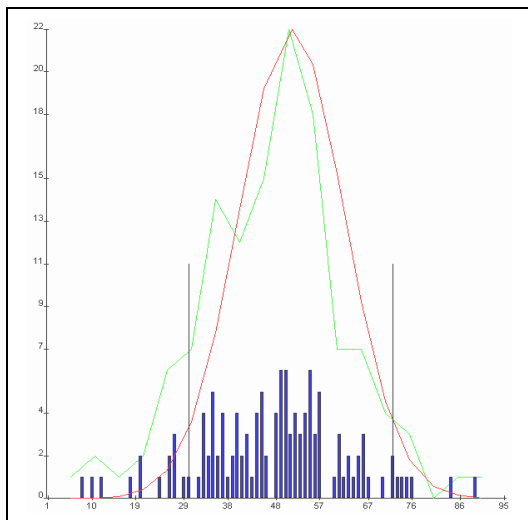
GGT



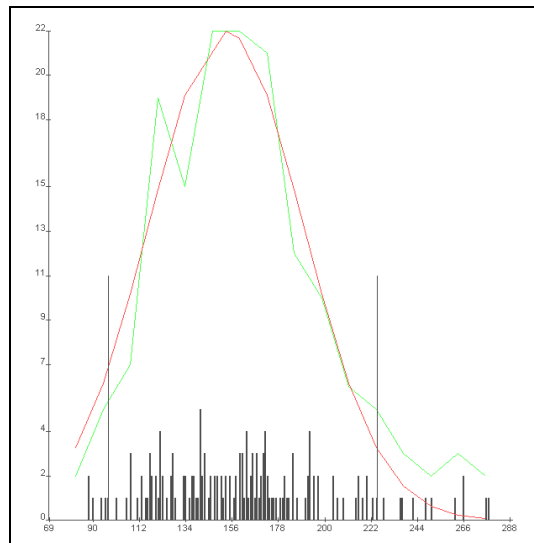
GLU



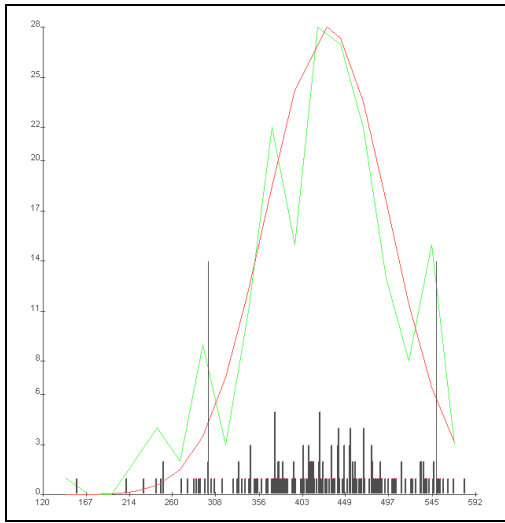
HDL



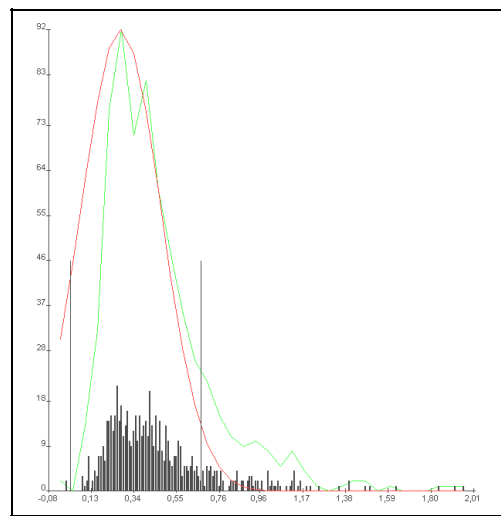
CHOL



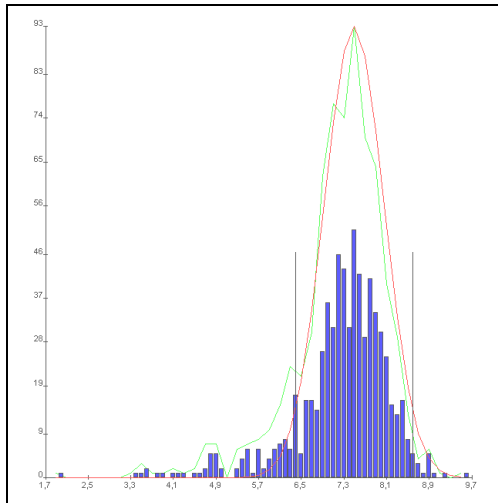
LDH



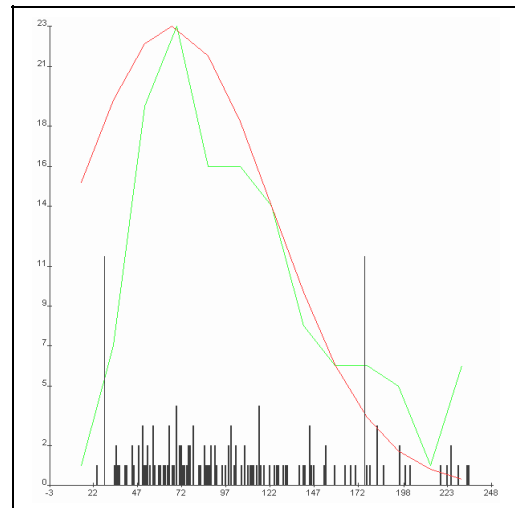
TBIL



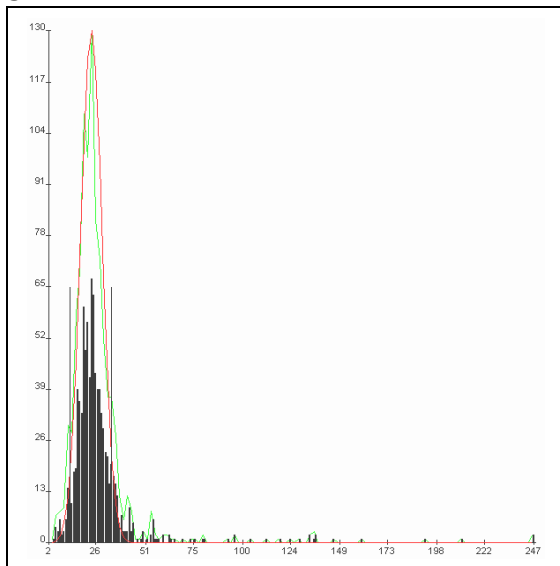
TPRO



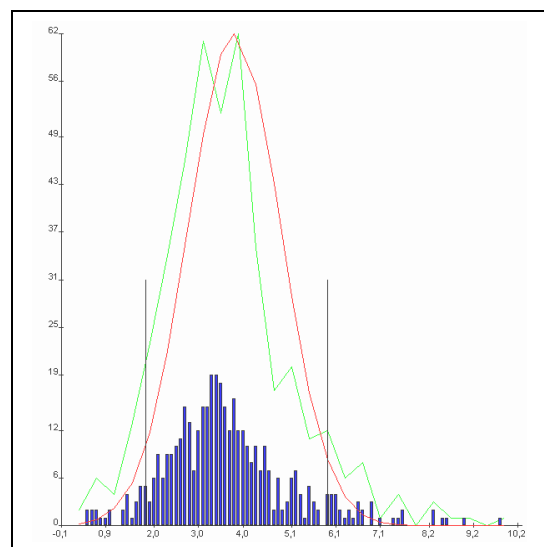
TG



URE



UA



3-12 yaş grubu dışında diğer yaş ve cinsiyet gruplarında hesaplanan değerler cinsiyetler arası fark anlamlılıklarıyla beraber Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: Yaş ve cinsiyet gruplarına göre elde edilen sonuçlar

Test		Cinsiyet	Veri sayısı	Ortalama	SD	Sol SD	Sağ SD	Referans aralığı	Cins.fark anlamlılığı
ALB (g/dl)	13-24	E	290	4,3	0,6	0,38	0,38	3,5 -5,1	0,710
		K	519	4,3	0,53	0,39	0,39	3,5 -5,2	
	25 -44	E	598	4,2	0,65	0,4	0,4	3,4 -5,0	0,802
		K	1235	4,3	0,4	0,39	0,39	3,4 -5,0	
	45 -64	E	956	3,9	0,7	0,5	0,5	3,3 -5,2	0,03
		K	1591	4,25	0,5	0,3	0,3	3,8 -5,0	
65 ve üstü	E	405	3,7	0,6	0,6	0,6	2,9 -5	0,00	
	K	721	3,9	0,6	0,36	0,36	3,5 -4,9		
ALP (U/L)	13-24	E	194	272	105	109	109	112 -407	0,00
		K	251	222	116	46,3	46,3	103 -278	
	25 -44	E	832	154	53,9	54,9	54,9	89 -282	0,00
		K	1316	168	71	47,3	47,3	84 -259	
	45 -64	E	710	251	130	56	56	82 -293	0,12
		K	1235	221	97,3	53	53	86 -294	
65 ve üstü	E	1886	146	76	103	103	9 -224	0,00	
	K	1271	190	52,3	48,8	48,8	82 -270		
ALT (U/L)	13-24	E	309	23,7	16,9	8,8	8,8	7 -31	0,00
		K	439	21,6	15,8	7,4	7,4	3 -27	
	25 -44	E	781	16,6	6,4	4,3	3,3	7 -34	0,00
		K	1427	16,6	6,0	6,4	6,4	3 -28	
	45 -64	E	1925	20,7	11,1	9,3	9,3	2 -31	0,00
		K	2792	22,2	10,9	6,2	6,2	4 - 27	
65 ve üstü	E	2076	17,5	7,8	6,5	6,5	4 - 27	0,49	
	K	1884	19	7,1	7,1	7,1	3 - 27		
AST (U/L)	13-24	E	312	23,5	14	14,2	5,91	11 -30	0,00
		K	435	22,1	11	3,8	3,8	10 - 25	
	25 -44	E	775	18	5,1	4,2	4,8	10 - 32	0,00
		K	1416	18	4,6	3,4	3,4	12 - 29	
	45 -64	E	1899	20,8	7,4	3,4	3,4	10 -32	0,00
		K	2812	23,3	12,2	4,9	4,9	9 -28	
65 ve üstü	E	2096	22,7	12,4	5,4	5,4	7 - 27	0,03	
	K	1885	24,2	34,4	2,87	2,87	12 -23		
CA (m/dl)	13-24	E	97	10,1	0,6	0,5	0,5	8,6 -10,9	0,7
		K	139	9,9	0,5	0,35	0,35	9,1 -10,7	
	25-44	E	347	9,8	0,5	0,44	0,44	8,5 -10,7	0,05
		K	650	9,8	0,6	0,4	0,4	9,2 -10,8	
	45-64	E	562	9,7	0,7	0,56	0,56	8,1 -10,8	0,35
		K	962	9,8	0,6	0,4	0,4	8,3 -10,8	
65 ve üstü	E	537	9,5	0,7	0,6	0,6	8,6 -10,9	0,37	
	K	526	9,7	0,6	0,54	0,54	8,8 -10,9		

Test	Yas grubu	Cinsiyet	Veri sayısı	Ortalama	SD	Sol SD	Sağ SD	Referans aralığı	Cins. fark anlamlılığı
CHOL (m/dl)	13-24	E	228	161,9	36	32,4	32,4	90 -209	0,07
		K	498	169	40,3	34,2	34,2	84 -215	
	25 -44	E	522	175	40	37,8	37,8	94 -241	0,93
		K	1349	182	41	36,7	36,7	95 -237	
	45 -64	E	865	181,5	47,9	39,9	39,9	126 -283	0,98
		K	1804	208	44,6	38,9	38,9	133 -286	
65 ve üstü	E	709	182	49	37	37	108 - 255	0,00	
	K	827	200	47	47	47	88 - 274		
CK (U/L)	13-24	E	566	153,76	174	60,2	60,2	24 -205	0,00
		K	717	75,5	30,8	14,1	24,6	38 -115	
	25 -44	E	191	107	88,6	69	69	25 -177	0,00
		K	314	54,4	31	27	27	18 -99	
	45 -64	E	345	110	71	26,6	54	26 -184	0,00
		K	1540	79	53	36	36	15 -139	
65 ve üstü	E	321	227	70	48,5	48,5	15 -156	0,00	
	K	700	55	60	12,5	12,5	12 -80		
CREA (m/dl)	13-24	E	327	0,98	1,17	0,16	0,16	0,49 -1,12	0,00
		K	411	0,81	1,09	0,6	0,12	0,48 -0,87	
	25 -44	E	545	5,4	11	0,13	0,13	0,6 -1,13	0,00
		K	992	5,7	11	0,13	0,13	0,4 -0,85	
	45 -64	E	2186	0,86	0,21	0,14	0,14	0,56 -1,2	0,00
		K	2241	0,7	0,23	0,11	0,11	0,43-0,88	
65 ve üstü	E	1079	1,07	0,33	0,23	0,23	0,5 -1,3	0,00	
	K	1371	0,84	0,26	0,16	0,16	0,44-1,06		
FE (µg/dl)	13-24	E	544	84,3	48,8	39,6	38,8	20 -157	0,04
		K	596	78,8	44,8	37,3	37,3	20 -150	
	25 -44	E	211	87,6	42	44,4	44,4	27 -170	0,00
		K	516	60,7	38	33	3	10 -93	
	45 -64	E	435	88,9	45,4	54	36	18 -159	0,00
		K	1335	72,8	39,6	37,5	37,5	16 -147	
65 ve üstü	E	307	85,9	45	40	40	23 - 163	0,00	
	K	717	72,6	33,9	34,5	34,5	22 -147		
GGT (U/L)	13-24	E	414	25,4	20,5	7,6	8,4	7 -31	0,00
		K	573	22,5	14,7	10,3	10,3	6 -32	
	25 -44	E	660	26,3	18,6	3,9	14,4	6 - 44	0,00
		K	1279	26	16,9	13	13	6 -39	
	45 -64	E	621	38	28	18	28	6 - 28	0,00
		K	1128	27	22	10	10	4 - 22	
65 ve üstü	E	1236	24,8	19	9,6	9,6	4 -31	0,00	
	K	1885	26	34	8,3	8,3	6 -37		

Test	Yas grubu	Cinsiyet	Veri sayısı	Ortalama	SD	Sol SD	Sağ SD	Referans aralığı	Cins. fark anlamlılığı
GLU (m/dl)	13-24	E	621	92,6	34	9,5	9,5	69 -107	0,07
		K	998	87,3	12	9,6	9,6	65 -106	
	25 -44	E	1085	92	16	11,2	11,2	64 -108	0,7
		K	2198	91	13	10,7	10,7	66 -107	
	45 -64	E	1644	109	48	11	11	70 -113	0,17
		K	2831	108	45	11	11	69 -115	
65 ve üstü	E	1610	95,7	17,9	17,1	17,1	65 -115	0,64	
	K	1721	97	16,3	13,7	13,7	64 -118		
HDL (m/dl)	13-24	E	195	44,6	12,9	10,3	10,3	26 -66	0,04
		K	473	55	13,9	12,1	12,1	33 -82	
	25 -44	E	471	43,4	11,6	10,8	10,8	21 -65	0,00
		K	1267	53,4	13,1	12,7	12,7	23 -73	
	45 -64	E	750	44,4	12,1	11,1	11,1	18 -62	0,01
		K	1699	53,2	13,7	11,5	11,5	27 -73	
65 ve üstü	E	656	45	14	11,2	11,2	18 - 62	0,00	
	K	660	51,1	15	11,4	11,4	26 - 73		
LDH (U/L)	13-24	E	213	416	233	53,9	53,9	197 -405	0,40
		K	454	377	174	55,2	55,2	214 -429	
	25 -44	E	435	358	99	59,4	59,4	210 -442	0,60
		K	520	364	187	61	61	214 -451	
	45 -64	E	867	433	298	91,3	91,3	129 -486	0,05
		K	1451	381	134	57,7	57,7	143 -448	
65 ve üstü	E	632	337	89	64	64	235 -486	0,84	
	K	626	389	89	56	56	267 -486		
TBİL (m/dl)	13-24	E	280	2,1	6,1	0,3	0,3	0,14 -1,14	0,00
		K	370	0,6	0,5	0,22	0,22	0,15 -0,96	
	25 -44	E	504	0,69	0,38	0,28	0,28	0,15 -1,1	0,00
		K	863	0,6	0,6	0,18	0,18	0,13 -0,79	
	45 -64	E	897	0,97	1,52	0,25	0,25	0,1 -1,02	0,00
		K	1143	0,59	0,46	0,2	0,2	01 - 0,8	
65 ve üstü	E	379	0,69	0,36	0,29	0,29	0,18 -1,04	0,03	
	K	674	0,66	0,34	0,29	0,29	0,16 -0,97		
TPRO (g/dl)	13-24	E	281	7,4	0,8	0,6	0,6	5,4 -8,9	0,87
		K	498	7,56	0,83	0,55	0,55	6,6 -8,7	
	25 -44	E	580	7,4	0,8	0,56	0,56	6,4 -8,6	0,50
		K	1139	7,5	0,7	0,48	0,48	6,8 -8,7	
	45 -64	E	860	7,3	0,9	0,66	0,66	6,3 -8,8	0,05
		K	1427	7,6	0,7	0,5	0,5	6,6 -8,7	
65 ve üstü	E	289	7,3	0,89	0,6	0,6	6,2 -8,7	0,00	
	K	628	7,4	0,78	0,6	0,6	6,6 -9		

Test	Yas grubu	Cinsiyet	Veri sayısı	Ortalama	SD	Sol SD	Sağ SD	Referans aralığı	Cins. fark anlamlılığı
TG (m/dl)	13-24	E	209	137	114	80,8	80,8	40 -236	0,00
		K	477	110	74	41,9	41,9	18 -153	
	25 -44	E	477	145	79	73	73	18 -226	0,00
		K	1285	127	82	55	55	11 -178	
	45 -64	E	802	174	112	61,7	61,7	40 -245	0,07
		K	1735	162	106	61,9	61,9	35 -244	
65 ve üstü	E	812	121	54	55	55	31 -185	0,00	
	K	648	136	54	63,7	63,7	50 -212		
URE (m/dl)	13-24	E	179	28,8	14	10,4	10,4	12 - 41	0,00
		K	895	26,1	19	6,1	6,1	9 - 32	
	25 -44	E	1221	37	30	8,4	8,4	13 -46	0,00
		K	2139	27,4	18	6,9	6,9	9 - 36	
	45 -64	E	1971	42,9	32,5	9,8	9,8	11 -49	0,00
		K	2798	37,7	18	8,8	8,8	11 -44	
65 ve üstü	E	1203	48,8	15,6	12,3	12,3	12 -60	0,00	
	K	766	40	16,6	12	12	13 -54		
UA (m/dl)	13-24	E	228	5	1,6	1,3	1,3	2 - 7,3	0,00
		K	537	4,36	1,2	0,96	0,96	2 - 5,8	
	25 -44	E	530	5,3	1,8	1,2	1,2	2,6 -7,5	0,00
		K	1319	4,3	1,2	1	1	1,8 -5,9	
	45 -64	E	908	5,5	1,6	1,3	1,3	2,2 -7,3	0,00
		K	1659	4,8	1,3	1,2	1,2	2,0 -6,6	
65 ve üstü	E	396	5,9	2	1,7	1,7	2,6 -9,4	0,03	
	K	602	5,3	1,7	1,6	1,6	2,4 -8,1		

Testler için cinsiyetler arası fark anlamlılığı sonuçları Tablo 9’da özetlenmiştir. (-) işareti farkın anlamlı olmadığını, (+) işareti anlamlı düzeyde fark olduğunu göstermektedir.

Tablo 10: Cinsiyete göre gruplar arası karşılaştırmalar

**ERKEK
ALB**

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	-	-	+
13-24		+	+	+
25-44			+	+
45-64				

**KADIN
ALB**

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	-	-	+
13-24		-	-	+
25-44			-	+
45-64				+

ALP

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		+	+	+
25-44			-	-
45-64				-

ALP

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		-	-	+
25-44			-	+
45-64				-

ALT

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	+
13-24		+	-	-
25-44			-	+
45-64				-

ALT

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	+	+	+
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				

AST

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

AST

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

FE

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	+	+	-
13-24		-	-	-
25-44			-	+
45-64				+

FE

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	-
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

GGT

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+-	+
13-24		-	+	-
25-44			+	+
45-64				+

GGT

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	-	-	+
13-24		-	+	+
25-44			-	+
45-64				+

GLU

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	+	+
13-24		-	+	+
25-44			+	+
45-64				-

GLU

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	+	+
13-24		-	+	+
25-44			+	+
45-64				-

HDL

HDL

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	-
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	-
13-24		-	-	-
25-44				-
45-64				-

CA

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	+
13-24		+	+	+
25-44			-	+
45-64				+

CA

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	+	+	+
13-24		-	-	+
25-44			-	-
45-64				-

CHOL

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	+-	+	-
13-24		+	+	+
25-44			-	-
45-64				-

CHOL

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	+	+
13-24		+	+	+
25-44			+	+
45-64				-

CK

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	-
13-24		-	-	+
25-44			-	-
45-64				-

CK

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	-
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

CREA

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		+	+	+
25-44			+	+
45-64				+

CREA

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		-	-	+
25-44			-	+
45-64				+

LDH

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		+	-	-
25-44			-	-
45-64				-

LDH

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

TBIL

TBIL

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		+	-	+
25-44			-	-
45-64				-

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	-
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

TPRO

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	+	+	-
13-24		-	+	+
25-44			-	+
45-64				+

TPRO

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	-
13-24		-	-	+
25-44			-	+
45-64				+

TG

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	+	+	-
13-24		+	+	-
25-44			-	+
45-64				-

TG

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	-	+	-
13-24		+	+	+
25-44			-	-
45-64				-

URE

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	-	-
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

URE

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	-	-	+	+
13-24		-	+	+
25-44			+	+
45-64				+

UA

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		-	-	-
25-44			-	-
45-64				-

UA

Yaş grup	13-24	25-44	45-64	65 ve üstü
3-12	+	+	+	+
13-24		-	-	+
25-44			+	+
45-64				+

ALB sonucu: Halen kullanmakta olduğumuz değerlerden daha yüksek değerler bulmakla beraber, yaş grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük. 3-12, 13-24 ve 25-44 yaş gruplarında cinsiyetler arasında fark gözlemlenmezken, 45-64 ve 65 ve üzeri yaş gruplarında cinsiyetler arasında da fark gözlemlenmiştir.

Alkalen fosfataz sonucu: 3-12 yaş grubunda klasik bilgilerimize uygun olarak 2-3 kat yüksek değerler bulduk. 13-24 yaş grubunda; erkeklerde diğer gruplardan yaklaşık 1,5 katı yüksek değerler gözlerken, kadın grubunun, istatistiksel anlamda, sadece 3-12 ve 65 ve üzeri yaş grubundan farklılık gösterdiğini bulduk. 45-64 yaş grupları arasında

anlamli fark bulunmazken, 25-44 yaş kadın grubunda 65 ve üzeri yaş grubundan anlamli düzeyde farklı sonuç elde ettik. Cinsiyetler arasında 3-12 ve 45-64 yaş grubu dışında bütün gruplarda anlamli düzeyde fark gözledik.

Alanin aminotransferaz sonucu: 3-12 yaş ve 65 ve üzeri yaş grubu dışında, bütün gruplarda cinsiyetler arasında anlamli düzeyde fark olduğunu gördük. 3-12 yaş grubu diğer gruplardan anlamli düzeyde farklılık gösterdi. 65 ve üzeri erkek grubu diğer erkek gruplarından farklılık gösterirken, kadın grupları arasında 1. grup dışında farklılık gözlenmedi.

Aspartat aminotransferaz sonucu:3-12 yaş grubu dışında bütün gruplarda cinsiyetler arasında anlamli fark görüldü. 3-12 yaş grubunda diğer gruplardan yüksek sonuçlar elde ettik.65 ve üzeri yaş grubunda ise diğer gruplardan daha düşük değerler elde edildi. Diğer gruplar arasında anlamli farklılık gözlenmedi.

Demir sonucu: 3-12 yaş grubu dışında bütün gruplarda kadınlarda daha düşük değerler elde ettik. 25-44 yaş grubunda erkek değerleri bütün gruplardan yüksek iken, kadınlarda tam tersine bütün gruplardan düşük değerler gözlemledik. Diğer gruplar arasında anlamli düzeyde fark saptamadık.

Gama-glutamil transferaz sonucu: 3-12 yaş grubu dışında bütün gruplarda cinsiyetler arasında anlamli fark gözlendi. Yaş grupları arasında da anlamli farklılık gözlenirken; GGT aktivitesinin 45 yaşa kadar, yaşla beraber yükseldiğini, 45-64 yaş döneminde aktivitede görülen azalmanın 65 yaştan sonra tekrar artış gösterdiğini gözlemledik.

Glukoz sonucu: Elde ettiğimiz değerlerde cinsiyetler arasında anlamli fark gözlemedik. Yaşla birlikte değerlerde artış gözledik. İlk üç grupta, gruplar arası fark saptamadık. Bu üç grupla diğer iki grup arasında fark gözledik. 45-64 ve 65 ve üzeri yaş grubu arasında da fark saptamadık.

HDL sonucu: Tüm gruplarda kadın değerlerini erkek değerlerinden daha yüksek bulduk. Yaş grupları arasında anlamli farklılık saptamadık.

Kalsiyum sonucu: 3-12 yaş grubu diğer gruplardan istatistik olarak anlamli düzeyde farklılık gösterdi. Diğer yaş ve cinsiyet grupları arasında farklılık gözlemedik.

Total kolesterol sonucu: cinsiyetler arası anlamli fark gözlenmezken, yaşla birlikte artış saptadık. Bu artış istatistiksel olarak yaş grupları arasında anlamli bulundu.

Kreatin kinaz sonucu: 3-12 yaş grubu dışında bütün gruplarda cinsiyetler arası anlamli fark saptandı. Yaş grupları arasında da anlamli farklılık görüldü.

Kreatinin sonucu: 3-12 yaş grubu dışında bütün gruplarda cinsiyetler arası anlamlı fark saptandı. 3-12 yaş grubundaki değerlerin diğer gruplardan daha düşük olduğunu gözlemledik. Gruplar arası karşılaştırmalarda 13-24 ve 24-45 yaş grupları arasında anlamlı farklılık görülmezken, diğerlerinde farklılık belirledik.

Laktat dehidrogenaz sonucu: Cinsiyetler arasında fark saptamadık. 3-12 yaş grubu diğer gruplardan anlamlı ölçüde yüksek bulduk. 65 ve üzeri kadın yaş grubu diğer gruplardan farklılık gösterdi. Erkeklerde de 13-24 yaş grubunu diğer gruplardan farklı bulduk.

Total bilirubin sonucu: 3-12 yaş grubunda cinsiyetler arasında anlamlı bir fark çıkmadı. Diğer yaş gruplarında cinsiyetler arasında istatistiksel anlamda fark saptadık. Genel olarak kadın grubunda daha düşük değerler elde ettik. Yaş grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada birinci grup, tüm gruplardan anlamlı düzeyde farklılık gösterdi. Erkeklerde İkinci ve üçüncü yaş grupları arasında fark yokken bu gruplar diğer üç gruptan farklılık gösterdi. Dördüncü ve beşinci grup arasında fark saptamadık. Kadın yaş gruplarında ilk grup dışında diğer yaş grupları arasında anlamlı düzeyde fark gözlemlemedik.

Total protein sonucu: 65 ve üstü yaş grubu dışında cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptamadık. Yine aynı grupta kadın değerlerinin diğer gruplardaki kadın değerlerinden farklı çıktığını gözlemledik. 3-12 yaş grubunda da diğer gruplardan anlamlı düzeyde farklılık saptadık. Diğer grup karşılaştırmalarında fark gözlemlemedik.

Trigliserit sonucu: 3-13 ve 45-64 yaş grupları dışında diğer gruplarda cinsiyetler arasında anlamlı fark saptadık. Yaş grupları arasında da değişik derecelerde farklılıklar gözlemledik.

Üre sonucu: Elde ettiğimiz değerlere göre, ilk grup dışında bütün gruplarda cinsiyetler arasında anlamlı düzeyde farklılık saptadık. Erkek grupları arasında fark anlamlılığı analizinde farklılık görülmezken, kadın gruplarında dördüncü ve beşinci grupların, kendi aralarında da olmak üzere, tüm gruplardan anlamlı düzeyde farklılık gösterdiğini bulduk.

Ürik asit sonucu: İlk grup dışında tüm gruplarda cinsiyetler arasında anlamlı fark saptadık. Erkek gruplarında sadece birinci grubun diğerlerinden farklı olduğunu, diğerleri arasındaki farklılığın anlamlı olmadığını saptadık. Kadın gruplarında ise ikinci ve üçüncü gruplar arasında fark görülmezken, diğer gruplar, tüm gruplardan farklı çıktı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmamızda; laboratuvarımızda çalışılan onsekiz adet biyokimya parametresini ele aldık. Laboratuvar bilgi sistemini (LİS) kullanarak, hastanemize başvuran poliklinik hastalarının bu parametrelere ait referans aralığı değerlerini hesapladık.

Elde ettiğimiz değerler halen kullanmakta olduğumuz üretici firma değerlerinden farklılıklar gösterdi.

Total protein, glukoz ve ALP için bulduğumuz referans değerleri, halen kullanmakta olduğumuz değerlere yakın çıkarken; AST, ALT, GGT, CK, CREA testleri için, halen kullanmakta olduğumuz değerlerden daha düşük üst sınırlar bulduk.

ALB ve UA için yüksek üst değerler, URE ve LDH için daha düşük üst sınırlar elde ettik.

FE için yaptığımız hesaplamada 25-44 yaş grubu kadınlarda hesaplanan referans değer; demir eksikliği göstergesi olmasa da, grupta ortalamayı aşağıya çeken ciddi bir eksiklik eğilimi olduğunu düşündürebilir. Demir eksikliğinin yaşam kalitesi, iş gücü ve hamile kadınlarda bebeğin gelişimi açısından önemi düşünülecek olursa bunun ciddi toplumsal bir sağlık sorunu olabileceği ve bu konuda daha kapsamlı bir araştırmanın faydalı olacağı kanısındayız.

Lipit profilinde bulduğumuz referans değerleri, NCEP (National Cholesterol Education Program) tarafından önerilen değerlerden oldukça yüksektir. Dr. Enli ve arkadaşları tarafından 2003 yılında Denizli’de yapılan “Denizli’de yaşayan 18-40 yaş arası bireylerde farklı yöntemlerle referans aralığı saptanması” konulu çalışmada ve Dr. Özarda İlçöl ve Aslan tarafından yapılan “Bursa ilinde sağlıklı bireylerde kan biyokimyası profili referans aralıklarının saptanması” konulu çalışmada benzer şekilde lipit profilinde toplum ortalamaları yüksek bulunmuş ve bu konuda kapsamlı bir araştırmanın yapılması önerilmiştir (53,54).

Bu çalışma bize göstermiştir ki üretici firmaların bize önerdiği referans aralıkları bizim popülasyonumuzun değerleriyle örtüşmemektedir. Bu nedenle her laboratuvarın kendi popülasyon değerlerini belirlemesinin ve laboratuvarlar arasında iletişimin sağlanarak bölgesel farklılıkların, eğilimlerin ortaya konmasıyla daha verimli bir sağlık politikasının oluşturulabileceğini düşünmekteyiz.

Hastane ve laboratuvar bilgi sistemlerinin (HIS ve LIS) geliştirilmesi ile bu yöntemden daha verimli bir şekilde yararlanılabileceği kanısındayız.

6. ÖZET

Bu çalışmamızda laboratuvarımızda çalışılan biyokimya parametrelerine ait 18 testin; referans grubu olarak hastane popülasyonumuzu kullanarak, referans aralıklarını hesaplamayı amaçladık.

Bu amaçla 01.06.2005- 30.09.2005 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına başvuran hastaların ilgili testlere ait sonuçlarını kullandık.

Veriler önce 3-12, 13-24, 25-44, 45-64, 65 ve üstü olmak üzere 5 yaş grubuna ayrılarak cinsiyetler arası fark anlamlılığı test edildi. 3-12 yaş grubunda cinsiyetler arası fark olmadığını, diğer gruplarda anlamlı fark olduğunu gördük. Bu nedenle ilk grup dışında diğer gruplarda cinsiyet ayırımı yaparak, testlerin referans aralıklarını hesapladık.

Uç değer ayıklamalarımızı NCCLS tarafından önerilen Dixon metoduyla yaptık. Her test için; ortalama, standart deviasyon, ± 2 standart deviasyon arasında ve %95 güven aralığında alt ve üst referans değerler belirledik. Ayrıca her yaş grubu için cinsiyetler arası ve her cinsiyet için yaş grupları arası karşılaştırmalar yaparak istatistiksel fark anlamlılığını araştırdık.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz referans değerleri, üretici firmanın önerdiği değerlerden farklı çıktı. Ayrıca firma tarafından yaş ve cinsiyet ayırımı yapılmadan önerilen birçok test değerinde, bu gruplarda anlamlı farklılık olduğunu da gördük.

Sonuç olarak; laboratuvarımızda kendi hasta popülasyonumuzun değerlerini kullanarak referans değerlerimizi belirlemenin daha yararlı olduğunu gördük. Ayrıca dolaylı örneklendirme yoluyla referans aralığı belirlemenin, zaman ve iş gücü açısından daha kolay olduğu kanaatine vardık.

7. SUMMARY

With this study, we aimed to calculate the reference ranges of 18 tests related with the biochemical parameters studied in our laboratory through using our hospital population as a reference group.

To this effect, we used the results of the tests related with the patients who referred to the Clinical Biochemistry Laboratory of Dr. Lütfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital between the dates of 01st.06.2005 – 30th.09.2005.

The data were first divided into 5 age groups such as 3-12, 13-24, 25-44, 45-64, 65 and higher and a significant difference was found between two genders. We observed that there was not any difference between two genders in the age group of 3-12; however, we have seen that there was significant difference in the other groups. Therefore, we applied gender differentiation in the other groups except the first group and calculated the reference ranges of the tests.

We used Dixon method recommended by NCCLS in order to determine limit values. We determined the average, standard deviation, and the upper and lower reference values within ± 2 standard deviation range and with 95% confidence interval for each test. Furthermore, we tried to find out any statistically significant difference through making comparisons between the genders for each age group and between the age groups for each gender.

The reference values that we have obtained at the end of our study were different from the values recommended by the manufacturer company. Furthermore, we observed significant differences in these groups in several test values recommended by the relevant company without making any distinction by age or gender.

As a conclusion, we have seen that it is much more beneficial to determine our reference values through using our own patient population in our laboratory. In addition, we have come to the conclusion that it was much easier in respect of time and labour to determine the reference range by way of indirect sampling.

8. KAYNAKLAR

1. International Federation of Clinical Chemistry and International Committee for Standardization in Hematology: Approved Recommendation on the theory of reference values. Part 5 Statistical treatment of the calculated reference values. Determination of reference limits. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1987; 25:645-656.
2. NCCLS Document C 28-a Vol.17 No:18.
3. Baadenhuijsen, H., Indirect estimation of clinical reference intervals from total hospital data: Application of a modified Bhattacharya procedure. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1985; 23:829-839.
4. Kouri, T., Kairisto, V., Reference intervals developed from clinical data for hospitalized patients: Computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. *Clin. Chem.* 1994; 40:2209-2215.
5. Collins, P.P., Determination of normal values from a hospital population. *Am. J. Med. Tech.* 1975; 41:25-31.
6. Tietz, W., Establishment and use of Reference Values. In *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company in Philadelphia. 2nd edition pp 454-485.
7. NCCLS Document C 28-a Vol.15 No:41995.
8. Murphy, E.A., The normal and the perils of the syleptic argument. *Perspect. Biol. Med.* 1972; 15:566-582.
9. Taga Y,Aslan D,Güner G, Kutay Z.F. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. 124-137.
- 10.Schütz, W. *Lab.Med* 1984; 8:212-219.
- 11.International Federation of Clinical chemistry and International Committee for Standardization in hematology: Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part I. The concept of reference values. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1987; 25:337-342.
- 12.White, J.D., *Clin. Chem. Akta.* 1978; 84:353-360.
- 13.Solberg, H.E., Grasberck, R., Reference values. *Adv. Clin. Chem.* 1989; 27:1-79.
- 14.Solberg, H.E., Using a hospitalized population to establish reference intervals: Pros and Cons. *Clin. Chem.* 1994; 40:2205-206.
- 15.Burtis, C. A., Ashwood, E. R., Eds.: Establishment and use of reference values: *Tietz Texbook of Clinical Chemistry*. W.B Saunders Company, 1999.

16. Baadenhuijsen, H., Arts, J.: REFVALUE. A software package to calculate reference intervals from hospital patient laboratory data. New York, 1984.
17. Reed, H., Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clin. Chem. 1971; 17:275-284.
18. Kairisto, V., Hanninen Kol-Petri, Generation of reference values for cardiac enzymes from hospital admission laboratory data. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1994; 32:789-796.
19. Martin, H.F., Hologgites, J. V., Reference values based on populations accessible to hospitals. In: Reference values in laboratory medicine. Chichester, England, Wiley, 1981. pp 233-262.
20. Werner, M., Tolls, R.E., Influence of sex and age on the normal range of eleven serum constituents. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1970; 8:105-115.
21. Ash, K.O., Clark, S.J., The influence of sample distribution and age on reference intervals for adult males. Am. A. J. Clin. Pathol. 1983; 79:574-581.
22. Davey R., Thyroxin, thyrotropyn, and age in a meythroid hospital patient population. Clin Chem. 1997; 43(11), 2143-2148.
23. Zurakowski D. Canzio J, Majzaub A. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine and free throxine. Clin. Chem. 1991; 37:1580-1582.
24. Solberg ES. Establishment and Use Reference Values. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (Burtis AC. Ashwood ER). 1999; 3nd 336-356.
25. Statland, B. E., Winkel, P., Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects. Consideration of the subject and the time of venipuncture. CRC Crit. Rev., Clin. Lab. Sci. 1977; 8:105-144.
26. Tietz Textbook of Clinical Chemistry (Burtis A.C., Ashwood E.R)Örnek toplama ve analiz öncesi değişkenlikler .
27. Zhang DJ, Elwick RK, Miller WG et al: Effect of serum clot contact time on clinical chemistry laboratory result. Clin. Chem 1998; 44:1325-33.
28. Grasbec, R., Terminology and biological aspects of references values. In: Logic and Economics of Clinical Laboratory use. Benson, E.S., Rubin, M., Eds.: Am. Elsevier, New York, 1978.
29. Sümbüloğlu K., Sümbüloğlu V. Biyoistatistik 2002; 246
30. Özdamar K. SSPS ile Biyoistatistik 2003; 122

31. Lot, J.A., Mitchell, L.C., Estimation of reference ranges: How many subjects are needed? *Clin. Chem.* 1992; 38:648-650.
32. Horn, P.S., A robust approach to reference interval estimation and evaluation. *Clin. Chem.* 1998; 44:622-631.
33. Daniel, W. K.; *Biostatistics* 3rd Ed. 1983 Vol.102.
34. Haris, E.K., Boyd, J.C., *Statistical bases of reference values in laboratory medicine.* Marcel Decker Inc., New York, 1995.
35. Dixon, W.J., Processing data for outliers. *Biometrics* 9,74,1953.
36. Taga Y., Aslan D., *Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi.* Türk Biyokimya Derneği ISBN: 975-97069-2-x.
37. Barret, V., Lewis, T., Eds.: *Outliers in statistical data.* Chichester, England, Wiley, 1978. pp.68-73.
38. Kairisto, V., Poola, A., Software for illustrative presentation of basic clinical characteristics of laboratory test, GraphROC for Windows. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 1995; 222:43-60.
39. Grubbs, F.E., Procedures for detecting outlying observations in samples. *Technometrics* 1969; 11:1-21.
40. Hoaglin D.C., Mosteller F., Tukey J.W, *Understanding robust and exvatory data analysis.* 1983; 59-62.
41. Stephens, M. A., EOF statistics for goodness-of-fit and some comparisons. *J. Am. Stat. Asso.* 1974; 69: 730-737.
42. Remington, R.D., *Statistical with applications in the biological and health sciences.* Prentice Hall, New Jersey, 1970.
43. Massey, F.C., The Kolmogorov-Simirnov test for goodness-of-fit. *J. Am. Statist. Asso.* 1951; 46:69-78.
44. Solberg, H.E., *Statistical treatment of the reference values in laboratory medicine: Testing the goodnes-of-fit of an observed distribution to the gaussian distribution.* *Scand. J. Clin. Lab. Med. Suppl.* 1986; 46:125-132.
45. Linet, K., Two stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clin. Chem.* 1987; 33:381-386
46. Lumsden, J. H., On establishing reference values. *Can. J. Comp. Med.* 1978; 42:293-301.
47. Lentner, C., Ed.: "Geigy Scientific Tables" Vol. 2, Ciba-Geigy Ltd., Basle 1982.

48. Salney, A., Tolerance intervals versus percentile estimates in setting normal values. M.Sc. Project, University of Guelph, 1977.
49. Wald, A., Wolfowitz, J., Tolerance limits for a normal distribution. *Ann. Math. Statist.* 1946; 17:208.
50. Weissberg, A., Beatty, G. H., Tables of tolerance limits factor for the normal distribution. *Tecnometrics* 1967; 25:115-135.
51. Wilk, S., Statistical prediction with special reference to the problem of tolerance limits. *Ann. Math. Statist.* 1941; 13:400.
52. Somerville, P.N., Tables for obtaining non-parametric tolerance limits. *Ann. Math. Statist.* 1958; 29:599.
53. Enli Y., ark., *Türk Biyokimya Dergisi*. 2003; 28 (4); 228-245.
54. Özarda İlçöl Y., Aslan D., *Türk Biyokimya Dergisi*. 2004; 29(2); 183-192.