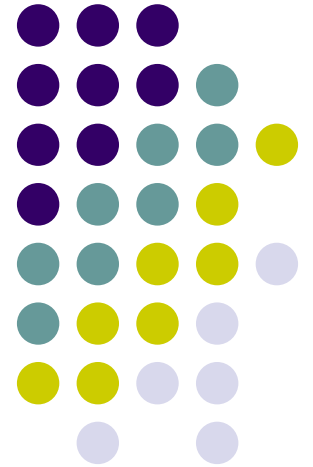
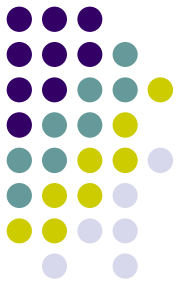


Referans Aralık Analizi

Doç.Dr.Yeşim Özarda İlçöl

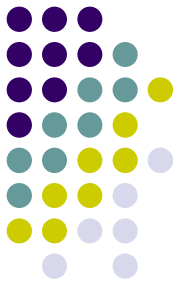


REFERANS DEĞERLER



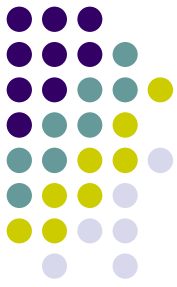
- Referans bireylerden elde edilen değer **referans değer**
- Referans bireylerden oluşan gruplar **referans gruplar**
- Bu gruplardan elde edilen referans değerlerin sınırları arasında kalan aralık **referans aralığı**
- **Referans değerler ve aralıklar laboratuvar test sonuçlarının yorumlanmasında temel alınır ve klinisyen hekimlere hastanın değerlendirilmesinde yardımcı olurlar**

REFERANS DEĞERLER

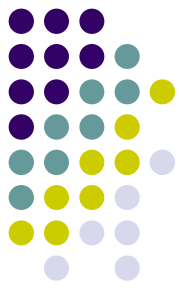


- **Klinisyen laboratuvarın sunmuş olduğu verileri kendi bilgi birikimi ile birlikte değerlendirerek;**
 - **Hastalık var/yok**
 - **Birey hastalığın risk grubunda/değil**
 - **Gereken tedavi şeklinin seçimi**
 - **Hastalığın seyrinin takibi amaçlarıyla kullanılabilir**

REFERANS DEĞERLER



- Referans değerlerin belirlenmesi ve referans aralıkların ortaya konması klinik biyokimyada çok önemlidir
- Referans değer ve aralıklar üzerine olan bir seri makale klinik kimya laboratuvarları için Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC)'nun referans aralık hesaplanması için olan önerilerini ortaya koymaktadır



- **IFCC her laboratuvarın kendi referans değerlerini üretmesi gerektiğini vurgulamaktadır**
- **IFCC dökümanları**
 - referans değer teorisinin temel düşüncesini tanımlamaktadır
 - referans bireylerin seçimi
 - örnek toplanması ve işlenmesi
 - analitik kalite kontrolün sağlanması
 - referans değerlerin istatistiksel prosedürlerle hesaplanması
 - referans değerlerin sunumu için önerilerde bulunmaktadır

Solberg HE, PetitClerc C, Stamm D, Dybkaer R. Approved recommendation on the theory of reference values Part 1-6 J Clin Chem Clin Biochem 1987-1991

Tarihçe



Buckley GC, Cutler JM, Little JA. **Serum triglyceride**. method of estimation and levels in normal humans. Can Med Assoc J. **1966** Apr 23;94(17):886-8.

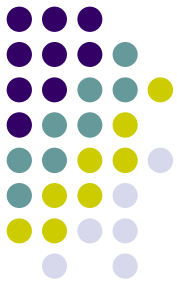
Coltman CA Jr, Rowe NJ, Atwell RJ. **The amino acid content of sweat** in normal adults. Am J Clin Nutr. **1966** May;18(5):373-8.

Red cell values in healthy adolescents. Am J Clin Nutr. **1966** Apr;18(4):286-93.

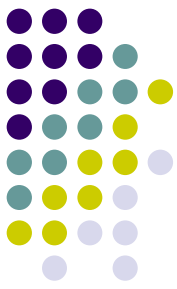


- 1967 yılında **Bhattacharya** tarafından yapılan çalışma indirekt referans aralıklarının belirlenmesi için temel oluşturmuş
- **Bhattacharya CG. A simple method of resolution of a distribution into gaussian components. Biometrics 1967; 23(1): 115-135.**
- **Amador E, Bartholomew P. Indirect methods for estimating the normal range Am J Clin Path 1969;538-546**
- **O'Holloran MW, Studley J. Ruxton. A comparison of conventionally derived normal ranges with those obtained from patient results Clin Chim Acta 1970;35-46**
- **White JD. Use of patient data in the control of urea, creatinine and electrolyte estimations. Clin Chim Acta 1978; 84: 353-360.**

Normal Değer mi? Referans Değer mi?



- 1988 yılında IFCC ‘Normal Değerler’ teriminin karışıklık yarattığını ve kullanılmaması gerektiğini vurgulamıştır (CLIA '88)
 - İstatistiksel bir terim olan ‘normal dağılım’ ile karıştırılabilmektedir
 - Epidemiyolojik yönden değerlendirildiğinde, % 95 aralıktaki değerler ‘normal’ olarak alındığında, % 5’lik dış alanlardaki normal bireylerin mutlaka hasta olduğu kabul edilmektedir
 - Klinik yönden değerlendirildiğinde sağlığın göreceli bir kavram olduğu düşüncesine ters düşmektedir



- **Bölgeler arası farklılıklar**
- **Populasyon farklılıkları**
- **Laboratuvarlar arası farklılıklar**
- **Diyet özelliklerindeki farklılıklar**
- **Teknik şartlardaki farklılıklar nedeniyle**

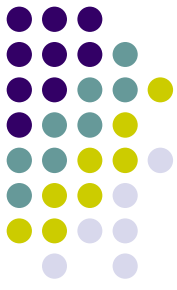
Her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi ideal olmalıdır!

Referans aralıklarının saptanma aşamaları

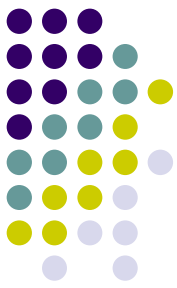


1. Referans aralık saptanması yolunun belirlenmesi
2. Referans bireylerin seçilme yönteminin belirlenmesi
3. Standart anket formunun oluşturulması
4. Referans aralığı saptanacak analitin özelliklerinin belirlenmesi
5. Laboratuvar koşullarının hazırlanması
6. Analitik kontrolün değerlendirilmesi ve sürdürülmesinin sağlanması
7. Belirlenmiş kriterlere göre verilerin toplanması
8. Verilerin istatistiksel analizinin değerlendirilmesi
9. İstatistiksel yöntemle göre referans aralıklarının hesaplanması

1. Referans aralık saptanma yolunun belirlenmesi



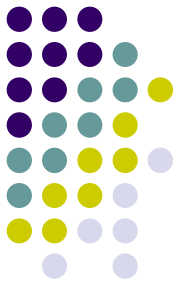
- Referans bireyler açık ve ayrıntılı olarak tanımlanmalı ve kaydedilmeli
- Klinik karar verilirken karşılaştırılan parametreden başka karşılaştırılan grup referans grubuyla benzer olmalıdır
- Analiz için örneklerin alındığı ve hazırlandığı koşullar net olarak tanımlanmalıdır ve standardize edilmelidir
- Tüm birimler aynı olmalıdır
- Tüm laboratuvar sonuçları yeterli analitik kontrol altında mümkün olduğu kadar yüksek derecede standardize edilmiş yöntemlerle elde edilmelidir
- Tanı için hastalığın patogeneze evresinin sınırları çizilmelidir
- Tüm testlerin tanısal duyarlılığı, tanısal özgüllüğü, prevalansı ve yanlış kararlara neden olduğu zaman sebep olduğu mali ve klinik zarar mutlaka bilinmelidir



2. Referans Bireylerin Seçimi

- **Referans birey**; tanımlanmış kriterlere göre karşılaştırma amacıyla seçilmiş bireydir
 - Referans aralık analizi yapılırken en zor aşama bireylerin seçimi ve bireylere uygulanacak kriterlerin belirlenmesidir
 - Referans bireyler seçilirken **seçim kriterleri** ve **dışlama kriterleri** iyi tanımlanmalıdır
 - Referans aralık analizinin yapılacağı grubun mümkün olduğunca **homojen** olması gerekir

Referans bireylerin seçilme yönteminin belirlenmesi



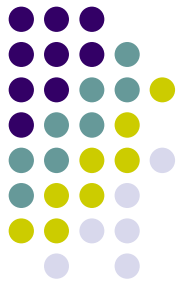
- **Bireye- Populasyona dayalı**
- **Direkt - İndirekt**
- **Test Öncesi Örneklem (Priori) - Test Sonrası Örneklem (Posteriori)**
- **Rastgele - Rastgele Olmayan**

Bireye dayalı referans aralık



- Genellikle tüm toplumu yansıtan referans değerler kullanılıyor olsa da **bireye ait özelliklerin** (yaş, cinsiyet, özgeçmiş, başka sağlık sorunları vb) de gözönünde bulundurulması gerekir
- Bir testin belirli bir şahıs için normal değerinin ne olduğu, test o kişiye daha önce uygulanmamışsa bilinemez
 - **Bu değer in önceden biliniyor olması idealdir**
 - Bireyin **daha önce sağlıklı zamanında elde edilmiş sonuçları referans değer** olarak kullanılabilir
 - Bir birey için test değerinde sonradan meydana gelen önemli değişiklikler, referans sınırlar aşılmadığı sürece hastalık lehine değerlendirilmez. Ancak bu değişiklikler şahısta meydana gelen önemli gelişmelerin **erken habercisi** olabilir

Populasyona dayalı referans aralık



Populasyona dayalı tek referans aralık

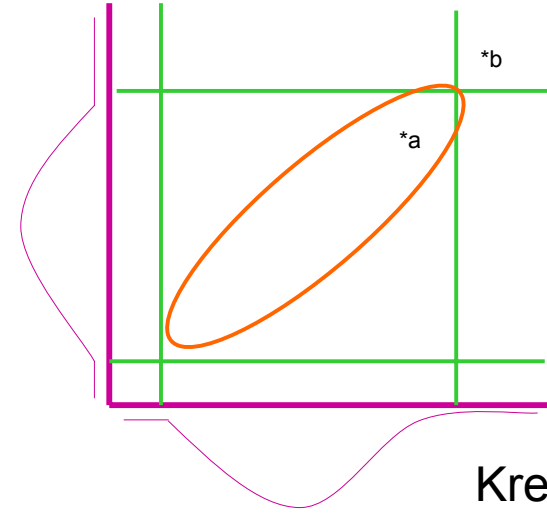
Referans değerler tek analit için hazırlandığı zaman “tek değişkenli referans aralık” dır

Populasyona dayalı çok değişkenli Multivariate referans aralık

Tek bir laboratuvar test sonucu bazen bilinen bir klinik durumu değerlendirmeye yetmeyebilir. Referans aralıklar aynı grup ancak birden fazla analit için hazırlandığı zaman “çok-değişkenli referans alanı”ndan bahsedilir

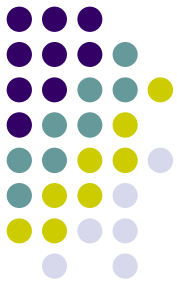
Bu durumlarda, klinik durum ile ilişkili farklı test sonuçları birlikte değerlendirilerek karar verilir

BUN



a: referans aralığı içinde
b: referans aralığı dışında

Direkt-İndirekt Yöntem



- **Direkt yöntemde;** belirlenmiş kriterlere göre hazırlanan anket formları ile seçilen bireylerin analizleri yapılır
- **İndirekt yöntemde;** laboratuvara başvuran hastalardan elde edilen sonuçlar kullanılarak referans aralıklar hesaplanır. Bu yöntem tüm koşulları sağlayan bir veri tabanını kullanarak ve geriye dönük olarak referans aralıklarını tespit eder

Priori-Posteriori Yöntem



- **Priori yöntemde;** analiz yöntemi ile ilgili bilgiler çok sayıda ve çok iyi biliniyorsa bireyler tanımlanmış kriterlere göre seçilir ve örnekler toplanır, ileriye dönük bir ayırım işlemidir.
- **Posteriori yöntem;** Analiz yöntemi ayrıntılı bilinmiyor ve hakkında yeterli bilgi toplanamıyorsa, bireylerden örnekler alınır. Analiz yapıldıktan sonra, ayırma yapılır ve alt gruplara bölünür

Rastgele-Rastgele olamayan yöntem



- **Rastgele olan yöntemde;** grup üyelerinin hepsinin referans grubun kriterlerini sağladığı düşünülerek örnekler toplanır ve analiz edilir. Elde edilen veriler istatistiksel analiz ile değerlendirilir, referans aralıklar hesaplanır
- **Rastgele olmayan yöntemde;** seçilen popülasyondan grup oluşturmak için bireylerin önceden hangi kriterleri sağladığı saptanır. Rastgele olmayan örnekleme çoğunlukla uygulanan yöntemdir

3. Referans aralık saptama anket formu (NCCLS C28-A)



REFERANS ARALIK SAPTAMA ANKET FORMU

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

ÖRNEK NO: (LABORATUVAR TARAFINDAN DOLDURULACAKTIR)

ÖRNEK ALINDIĞI SAAT:

İSİM (ADI,SOYADI):

MEDENİ HALİ:

TELEFON:

YAŞ:

(YIL)

CİNSİYET:

IRK:

BOY:

(m)

(cm)

AĞIRLIK:

(kg)

MESLEK:

KENDİNİZİ SAĞLIKLI HİSSEDİYOR MUSUNUZ?

(E)

(H)

DÜZENLİ OLARAK EGZERSİZ YAPIYOR MUSUNUZ?

(E)

(H)

EVET İSE NE KADAR SIKLIKTA? (SAAT/HAFTA)

AKTİVİTENİN DERECESİ?

(HAFİF)

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

(AĞIR)

SON ZAMANLARDA HİÇ RAHATSIZLANDINIZ MI?

(E)

(H)

EĞER EVET İSE NE ZAMAN?

VE NEDEN?

REÇETE EDİLMİŞ İLAÇ ALIYOR MUSUNUZ?

(E)

(H)

EĞER EVET İSE NE?

SÜRESİ:

EN SON İLAÇ NE ZAMAN ALDINIZ?

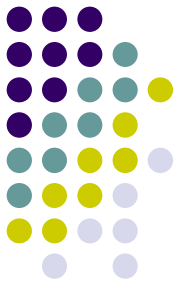
ADI:

VİTAMİN İLACI ALIYOR MUSUNUZ?

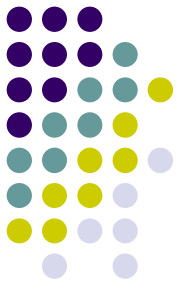
(E)

(H)

Referans Değerleri İçin Dışlama Kriterleri



- Gebelik
- Laktasyon
- Hipotansiyon veya hipertansiyon
- İlaç bağımlılığı
- İleri derecede şişmanlık
- İlaç kullanımı (reçeteli)
- Meslek hastalığı varlığı
- Genetik faktörler
- Son zamanlarda geçirilen ameliyat
- Hastanede yatma (řu anda veya yakın zamanda)
- Son zamanlarda yapılan transfüzyon
- Son zamanlarda geçirilen hastalık
- Vitamin kullanımı



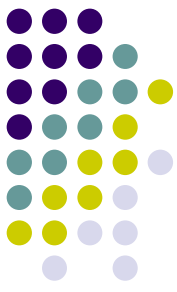
4. Referans Aralığı saptanacak analitin özelliklerinin belirlenmesi

- Analitin özelliklerine göre;
 - Örnek alınmadan önce referans bireylerin nasıl hazırlanacağı
 - Örneğin alınma ve saklanması için hangi koşullarda yapılacağı
 - Analit ölçüm yöntemini etkileyen faktörlerin saptanması

5. Laboratuvar koşullarının hazırlanması



- Testi etkileyebilecek olan tüm preanalitik, analitik ve postanalitik etkenler **standardize** edilmelidir
- Genel olarak preanalitik değişkenler;
 - Metodolojik (Hasta örneği toplama tekniği, örneğin transportu, eklenen antikoagulanlar, ölçüm yöntemi, cihazlar, sistemler)
 - Biyolojik (Metabolik ve hemodinamik kaynaklı değişkenler, ilaç etkileşimleri, başka hastalıklarla etkileşim)

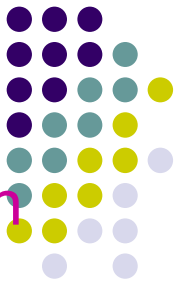


6. Analitik kontrolün değerlendirilmesi ve sürdürülmesinin sağlanması

- Laboratuvarlardan elde edilen bilgilerin geçerli olabilmesi için analitik yöntem ayrıntılı olarak değerlendirilmiş olmalıdır
- Doğruluk, kesinlik, hassasiyet, doğrusallık, geri elde, interferans karakteristikleri belirlenmiş olmalı ve izlenebilirliği günlük kalite kontrol verileriyle kanıtlanmalıdır
- İç kalite kontrol sistemlerinin kontrol materyalleri ve kontrol kuralları Westgard tarafından geliştirilmiş olup, kalitenin izlenmesinde büyük değere sahiptir
- Ricos ve arkadaşları dış kontrol materyalleri ile gerçekleştirilen kontrolün, analitik değerlendirmeler yönünden önem taşıdığını vurgulamışlardır

7. Verilerin toplanması

Referans Grupları Alt Gruplara Ayırmak İçin Kullanılan Kriterler

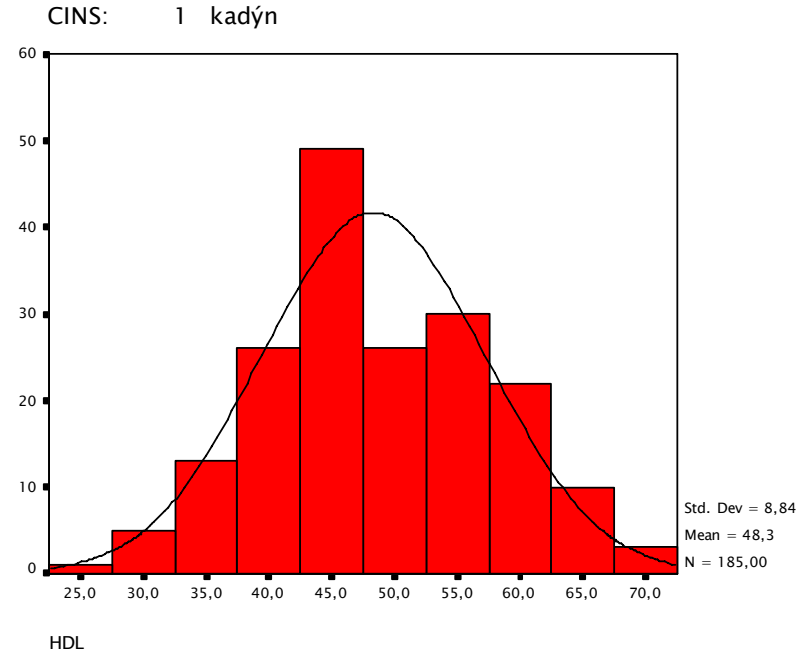


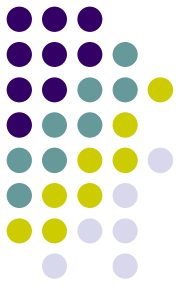
- Cinsiyet
- Yaş
- Irk
- Coğrafi yerleşim
- Etnik durum
- Açlık veya tokluk
- Diurnal değişim
- Örneğin alındığı saat
- Örnek alınırken postür
- Tütün kullanımı (sıklık ve miktar)
- Diyet
- Egzersiz
- Kan grubu
- Menstrüel döngü evresi

Veri dağılımının incelenmesi



- Elle veya bilgisayar ortamında oluşturulan histogramda;
 - Dağılım eğrisinin görüntüsü değerlendirilir. Değerlerin Gaussian dağılım eğrisine uygunluğu değerlendirilir
 - Sağa çarpık ($g_s > 0$), sola çarpık ($g_s < 0$), daha dik ($g_k > 0$), daha basık ($g_k < 0$) olabilir
 - Genellikle biyolojik değişkenlerden elde edilen veriler simetrik normal dağılıma uymamakta, sağa/sola çarpık **asimetrik dağılım** göstermektedir





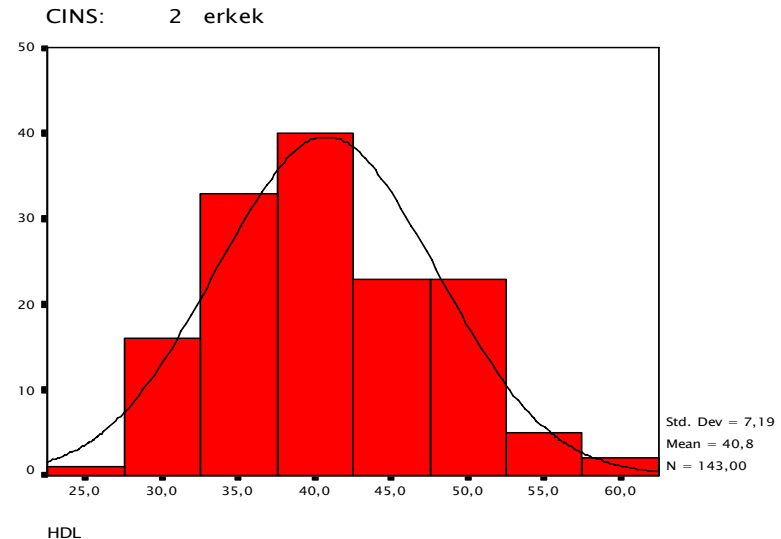
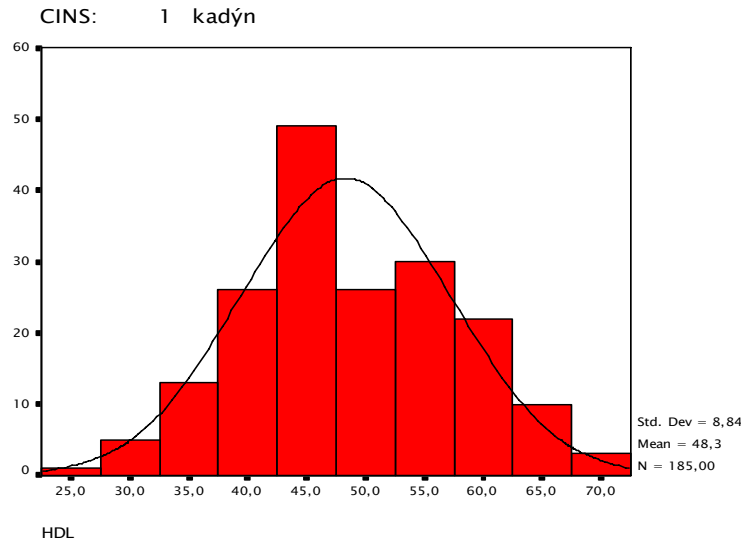
Veri dağılımının incelenmesi

- İki tepeli (bimodal) veya çok tepeli (polimodal) dağılım gösteren histogramlar, dağılımın **homojen olmadığı**nın göstergesidir. Referans verileri **alt gruplara bölme kriterlerine** göre yeniden değerlendirilmelidir

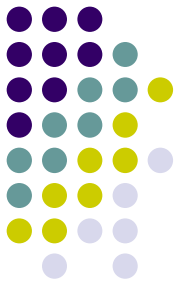
8. Alt grup değerlerinin karşılaştırılması



- Alt gruplar arasındaki farkın anlamlılığı istatistiksel olarak değerlendirilmelidir
 - Ortalamalar arası farkın anlamlılığı tespit edilmişse klinik yararlılık da göz önüne alınarak alt gruplara göre ayrı referans aralıkları hesaplanır
 - Parametrik;
 - Student's T test (iki alt grup)
 - Varyans (çok sayıda alt grup)
 - Non-Parametrik;
 - Wilcoxon rank-sum test
 - Kruskal-Wallis çoklu değerlendirme testi
 - Standart normal sapma testi veya Standart sapmalar arasındaki oran
 - Grup içi varyasyonların farkı**
 - Fisher's F Test (iki varyans oranı için)
 - Bartlett's testi



9. Referans aralıklarının saptanma yöntemleri



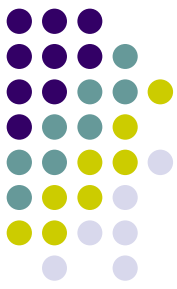
- **Parametrik yöntem**

Uluslar arası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry-**IFCC**) nun önerisi

- **Parametrik olmayan yöntem**

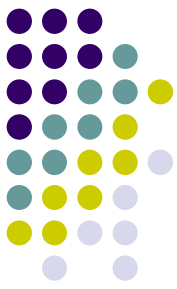
Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (National Committee for Clinical Laboratory Standarts-**NCCLS**) nin önerisi

“NCCLS C28-A: How to define and determine reference intervals in the laboratory. Approved guideline”



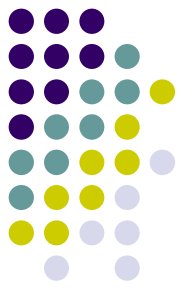
Parametrik yöntem

- Dağılım **normal (Gaussian)** dağılıma uyuyorsa kullanılır
- Küçük referans populasyonlarda yapılan çalışmalarda parametrik yöntem ile elde edilen sonuçlar **non-parametrik yöntem**e göre daha kesindir
- Hesaplamalarda ortalama ve SD gibi populasyon parametreleri kullanılır
- Dağılım Gaussian değilse, verilerin logaritmik transformasyonu yapıldıktan sonra parametrik yöntemle hesaplama yapılabilir



Parametrik olmayan yöntem

- Veriler **normal dağılıma uymuyorsa kullanılır**
- Hesaplama yöntemi daha basit ve uygulanması daha kolaydır
- Limitasyonları; Geniş referans populasyon gruplarına ihtiyaç gösterir ve uç değerlere çok hassastır



Aşırı uç değerlerin saptanması

- **Parametrik istatistik kullanılacaksa** dağılımın normal dağılıma uygunluğu kabul edildikten sonra,
 - Aritmetik ortalamanın **± 3 SD veya ± 4 SD** sınırları dışındaki değerler atılır ve hesaplamalara katılmaz
- **Non-Parametrik istatistik kullanılacaksa** aşırı uç değer saptanması NCCLS C28-A'da yer aldığı biçimde Dixon Aralık İstatistiği, D/R Kuralı kullanılarak yapılır.
 - **D**; en uç değer – yanındaki değer
 - **R** ; tüm veriler arasındaki aralık

$D/R > 0.33$ ise veri hesaba katılmaz



Referans aralıklar

- Parametrik yöntem

(Aritmetik ortalama) - $\{1,96 \times (\text{standart sapma})\}$: 2.5 yüzdalik

(Aritmetik ortalama) + $\{1,96 \times (\text{standart sapma})\}$: 97.5 yüzdalik

- Non-parametrik yöntem

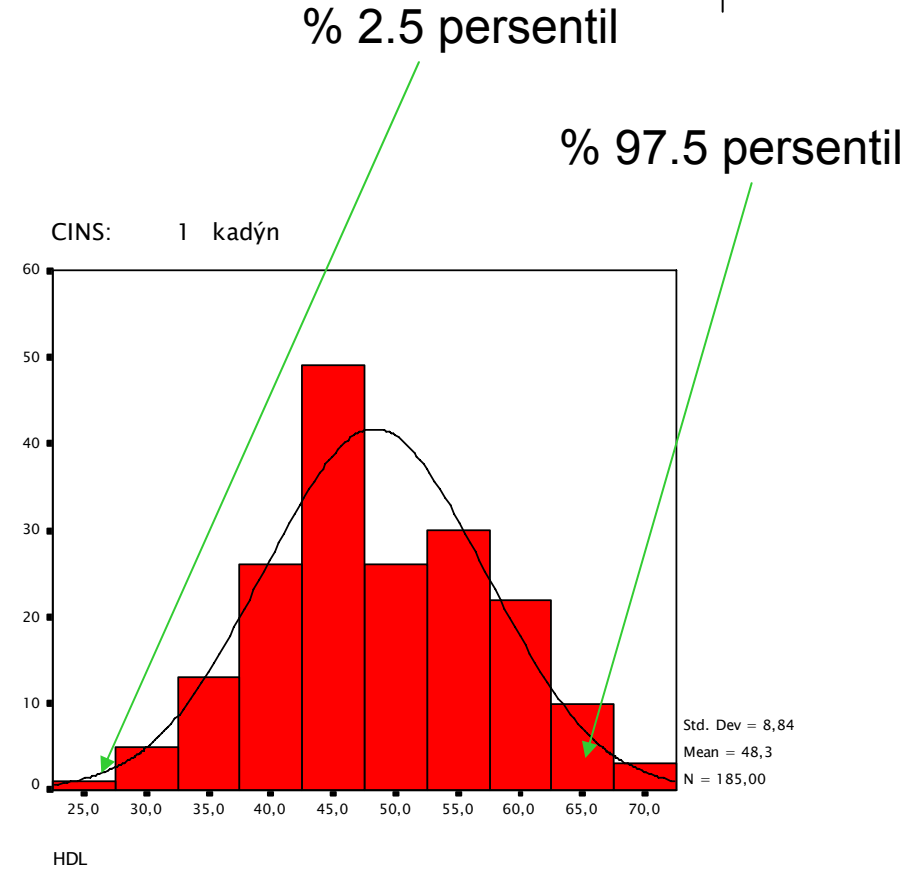
r1: 0.025 (n+1): 2.5 yüzdalik

r2: 0.975 (n+1): 97.5 yüzdalik

Referans aralık sınırlarının saptanması



- % 95 merkezi alanındaki sonuçlar **referans değerleri** temsil eder
- Alt sınır % 2.5, üst sınır % 97.5'lik değer olarak alınır

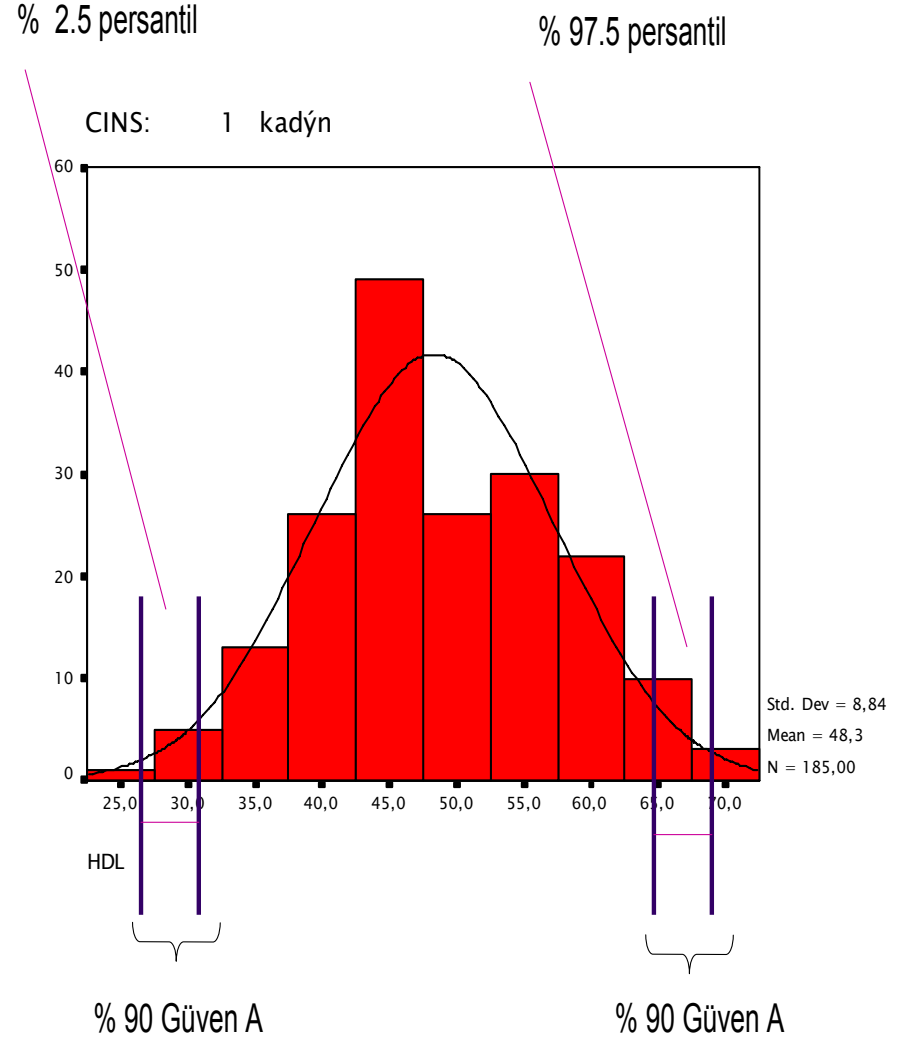


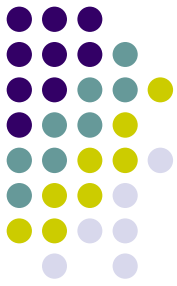
% 95'lik merkezi alan

Güven aralığı



- Tıbbi kararların verileceği referans sınırlarınının % 90 veya 95 güven aralıkları hesaplanır
- Referans grubun aynı populasyonu temsil edip etmediği hakkında bilgi edinilmiş olur
- Referans bireyler arasındaki belirsizlik derecesi gösterilir
- Referans gruptaki birey sayısı arttıkça, bireyler arasındaki değişkenlik azaldıkça güven aralığı daralmaktadır ve Referans aralık değerleri daha güvenilir olur

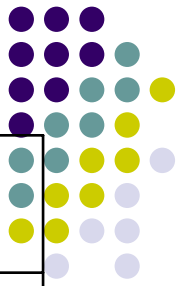




Parametrik yöntemde güven aralığı

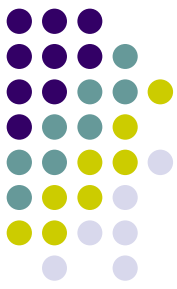
(Alt veya üst referans sınır) \pm {2,81(standart sapma)/ \sqrt (veri sayısı)} = %90 Güven Aralığı

Non parametrik yöntemle Güven Aralığının Hesaplanması



Örnek sayısı en az	Örnek sayısı en fazla	a	b
120	131	1	7
132	159	1	8
160	187	1	9
188	189	1	10
190	216	2	10
217	246	2	11
247	251	2	12
252	276	3	12
277	307	3	13
308	310	3	14
311	338	4	14
339	366	4	15
367	369	5	15

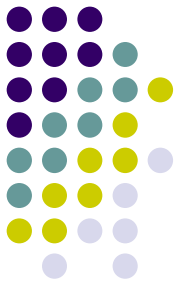
Not: **a:** Hedef populasyonun 2.5 yüzdelerdeki sınırın % 90 güven aralığının alt sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. **b:** Hedef populasyonun 2.5 yüzdelerdeki sınırın % 90 güven aralığının üst sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. 97.5 yüzdelerli sınırları için, a ve b için bulunan sıra numaraları, n+1'den çıkarılır.



Parametrik olmayan yöntem

- Yaş grupları belirlenir
- Alt gruplarda en az 120 ölçüm yapılır
- Verilerin histogramı incelenir
- Alt grupların varlığı araştırılır
- Aşırı uç değerler belirlenir ve atılır (D/R kuralına göre)
- %95 merkezi alan temel alınarak referans aralık sınırları hesaplanır
- Cinsiyetler arasındaki farklılıklar incelenir
- Referans aralıklarının üst ve alt sınırlarının güven aralıkları belirlenir

Referans değerlerin transformasyonu



- **Güvenilir referans aralıklarının hesaplanması oldukça zor ve maliyetlidir**
- **Laboratuvarlar, daha çok üretici firmaların belirlemiş olduğu veya başka laboratuvarların belirlemiş olduğu değerleri transfer etmektedirler**
 - **Ancak bu değerleri kullanıma sokmadan önce her laboratuvarın kendi koşullarına göre veri transferini sağlaması gerekir**

Referans değerlerin transformasyonu



- **Populasyonlar tanımlanmalı ve özellikleri birbiriyle örtüşmelidir**
- **Her iki laboratuvar verileri de aralarında analitik bias açısından kontrol edilmelidir**
- **Her iki laboratuvarın analitik performansı birbirleriyle uyumlu olmalıdır**
- **Preanalitik, analitik ve postanalitik uygulamalar her iki laboratuvarda standardize programlarla yapılmalıdır**

Çalışmalar



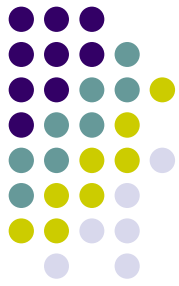
- Kristianstad Çalışması İsveç’de, Kristianstad, Lund, Malmö merkezli bir referans aralık çalışması
 - Back SE et al. Towards common reference intervals in clinical chemistry. An attempt at harmonization between three hospital laboratories in Skane, Sweden. Clin Chem Lab Med, **1999**; 37(5):573-592
- Danimarka, İsveç, Norveç, Finlandiya da yapılmış çalışmalar
 - Rustat et al. **The Nordic Reference Interval Project 2000**: recomenden reference intervals for 25 common biochemical properties. Scand J Clin Lab Invest **2004**;64:271-284
 - Petersen et al. **The Nordic Trueness Project 2002**: use of reference measurement procedure values in a general clinical chemistry survey. Scand J Clin Lab Invest **2004**;64:309-320
 - Nordin et al. A multicentre study of reference intervals for haemoglobin, basic blood cell counts and erithrocyte indices in the adult population of Nordic countries. Scand J Clin Lab Invest **2004**;64:385-398

Çalışmalar



- Jagarinec N et al. Pediatric reference intervals for 34 biochemical analytes in urban school children and adolescents. Clin Chem Lab Med. 1998 May;36(5):327-37. 8-18 yaşları arası 998 okul çağı çocuğunda 34 ayrı biyokimyasal analitin, IFCC önerilerine uyularak non-parametrik yöntemle referans aralığı analiz edilmiş. Veriler 20-30 yaş arası (976 ♂ ve 1270 ♀) adölesanın değerleriyle karşılaştırılmış
- Flegar-Mestric Z, Nazor A, Jagarinec N. Reference intervals for haematological parameters in urban school children and adolescents. Clin Lab Haematol. 1999 Feb;21(1):72-4.
- Enzo Grossi et al. The RELAB project: A new Method for the formulation of reference intervals based on current data. Clin Chem 51:7 1232-1240

Çalışmalar



- Sonmez F, Akcanal B, Altincik A, Yenisey C. **Urinary Calcium Excretion** in Healthy Turkish Children. Int Urol Nephrol. 2006 Oct 17
- Taskin G, Yilmaz Sipahi E, Yildirimkaya M, Nadirler F, Halloran M, Ayoglu FN, Laleli Y. **Plasma total homocysteine levels** in a healthy Turkish population sample. Acta Cardiol. 2006 Feb;61(1):35-42.
- Bereket A, Turan S, Omar A, Berber M, Ozen A, Akbenlioglu C, Haklar G. **Serum IGF-I and IGFBP-3 levels** of Turkish children during childhood and adolescence: establishment of reference ranges with emphasis on puberty. Horm Res. 2006;65(2):96-105.
- Elli M, Soylemezoglu O, Erbas D, Bakkaloglu SA, Buyan N, Ozkaya O, Hasanoglu E. **Plasma and urine nitric oxide levels** in healthy Turkish children. Pediatr Nephrol. 2005 Nov;20(11):1605-9.
- Yaman A, Cetiner S, Kibar F, Tasova Y, Seydaoglu G, Dundar IH. **Reference ranges of lymphocyte** subsets of healthy adults in Turkey. Med Princ Pract. 2005 May-Jun;14(3):189-93.

Çalışmalar



- Bahar A, Sevgican U, Karademir F, Gocmen I. **Serum cholesterol, triglyceride, VLDL-c, LDL-c, and HDL-c levels** in healthy children. Tohoku J Exp Med. 2003 Oct;201(2):75-80.
- Tiryakioglu O, Kadiolgu P, Canerolgu NU, Hatemi H. Age dependency of **serum insulin - like growth factor (IGF)-1** in healthy Turkish adolescents and adults. Indian J Med Sci. 2003 Dec;57(12):543-8.
- Ceran O, Akin M, Akturk Z, Ozkozaci T. **Normal urinary calcium/creatinine ratios** in Turkish children. Indian Pediatr. 2003 Sep;40(9):884-7
- Tiker F, Gurakan B, Tarcan A. **Serum bilirubin levels** in 1-month-old, healthy, term infants from southern Turkey. Ann Trop Paediatr. 2002 Sep;22(3):225-8
- **Mahley RW, Pepin J, Palaoglu KE, Malloy MJ, Kane JP, Bersot TP. Low levels of high density lipoproteins in Turks, a population with elevated hepatic lipase. High density lipoprotein characterization and gender-specific effects of apolipoprotein e genotype.** J Lipid Res. 2000 Aug;41(8):1290-301

Çalışmalar



- Uygur MC, Erol D, Cetinkaya M, Gungen Y, Laleli Y, Altug U. The correlation between **prostate-specific antigen** and age. Analysis of prostate-specific antigen values from 4,846 Turkish men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1997;32(4):416-9
- Akin H, Baykal-Erkilic A, Aksu A, Yucel G, Gumuslu S. Prevalence of **erythrocyte pyruvate kinase** deficiency and normal values of enzyme in a Turkish population. *Hum Hered.* 1997 Jan-Feb;47(1):42-6.
- Cevat Inal T, Tuli A, Yuregir GT. Evaluation of reference values for **erythrocyte glutathione**. *Clin Chim Acta.* 1996 Dec 30;256(2):189-96
- **Akdag R**, Energin VM, Kalayci AG, Karakelleoglu C. Reference limits for **routine haematological measurements** in 7-14-year-old children living at an intermediate altitude (1869 m, Erzurum, Turkey). *Scand J Clin Lab Invest.* 1996 Apr;56(2):103-9
- Guneral F. **Serum and urine total, free and acylcarnitine levels** related to age: assessment of renal handling of carnitine. *Turk J Pediatr.* 1995 Jul-Sep;37(3):217-22A,

Çalışmalar



- Orem A, Deger O, Onder E, Karahan SC, Efe H, Uzunozmanoglu D. Distribution of **serum lipoprotein (a) concentrations** in a healthy Turkish population. *Ann Clin Biochem.* 1994 Jul;31 (Pt 4):343-6.
- Hincal F, Basaran N, Yetgin S, Gokmen O. Selenium status in Turkey. II. **Serum selenium concentration** in healthy residents of different ages in Ankara *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994 Mar;8(1):9-12.
- Berkel AI, Tezcan I, Ersoy F, Sanal O. **Serum immunoglobulin G** subclass values in healthy Turkish children and adults. *Turk J Pediatr.* 1994 Jul-Sep;36(3):197-204.
- Guneral F, Bachmann C. Age-related reference values for **urinary organic acids** in a healthy Turkish pediatric population. *Clin Chem.* 1994 Jun;40(6):862-6
- Hincal F, Yetgin S, Ataceri N. Selenium status in Turkey. I. **Serum selenium levels** in infants and children in Ankara. *Biol Trace Elem Res.* 1989 Apr-May;20(1-2):161-7.
- Kucukoduk S, Saraclar Y. The evaluation of **serum immunoglobulin E and peripheral eosinophil counts** in healthy children in the Samsun region of ⁴⁵ Turkey *Turk J Pediatr.* 1987 Jan.

Genetik Çalışmalar



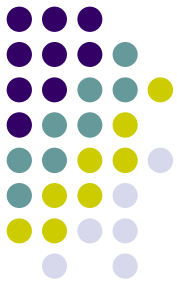
- Hancer VS, Diz-Kucukkaya R, Nalcaci M. Turkish population data on the **factor XIII Val34Leu, glycoprotein (GP)Ib alpha Kozak and P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) loci**. Cell Biochem Funct. 2005 Jan-Feb;23(1)
- Cakir AH, Celebioglu A. Allele frequency distribution of three **STR loci** (D5S818, Penta D, and Penta E) in Turkish population. J Forensic Sci. 2002 Sep;47(5):1154-5.
- Filoglu G, Abaci-Kalfoglu E, Atasoy S. Allele frequencies for 10 **STR loci** in Istanbul (Turkey) population. Forensic Sci. 2002 Jul;47(4):909-10
- Yukseloglu H, Altuncul DH, Filoglu G, Abaci-Kalfoglu E, Atasoy S. Allele frequencies of **HLADQA1 and PM** in Istanbul (Turkey) population. J Forensic Sci. 2002 Jul;47(4):907.
- Karakaya A, Suzen S, Sardas S, Karakaya AE, Vural N. Analysis of the **serum paraoxonase/arylesterase polymorphism** in a Turkish population. Pharmacogenetics. 1991 Oct;1(1):58-61.

Genetik Çalışmalar



- Akgunes E, Filoglu G, Yukseloglu H, Abaci-Kalfoglu E, Atasoy S. **D1S80** polymorphism in Istanbul (Turkey). J Forensic Sci. 2002 Jul;47(4):906.
- Cakir AH, Acik L, Tasdelen B. Distribution of **HLA-DQA1** and **amplitype PM locus** alleles in a Turkish population sample. J Forensic Sci. 2001 Sep;46(5):1256.
- Luttmann S, von Eckardstein A, Wei W, Funke H, Kohler E, Mahley RW, Assmann G. Electrophoretic screening for genetic variation in **apolipoprotein C-III**: identification of a novel apoC-III variant, apoC-III(Asp45-->Asn), in a Turkish patient. J Lipid Res. 1994 Aug;35(8):1431-40.

Tez Çalışmaları



- Mustafa Toprakçı, **Marmara Üniversitesi**. Hastane Laboratuvar Test verileri kullanılarak klinik testlerin referans aralıklarının saptanması **2000**. ALB,ALP,ALT,BUN,Kalsiyum, Kreatinin, Kolesterol, Trigliserit, Direkt-total bil, fosfor, total protein.
- Yaşar Enli, **Pamukkale Üniversitesi**. Denizli’de Yaşayan 18-40 Yaş Arası Bireylerde Farklı Yöntemlerle Referans Aralıkların Saptanması **2001**. ALP, Glukoz, BUN,Kreatinin,ürük asit,Total, HDL, LDL Kolesterol, Trigliserid, TSH, TT3,TT4, FT3, FT4
- Banu Hızlı. **Uludağ Üniversitesi** Bursa İlinde 18-45 yaş arası sağlıklı bireylerde vitaminlerin ve antioksidan parametrelerin referans aralıklarının belirlenmesi **2006**. Vit A, E, C, B1,B2,B6, SOD, GPX, GR, TAOK

Çalışmalar



- Paşaoğlu H., Muhtaroğlu S., Ünal A., Yiğitbaşı T. The Reference values of **apolipoprotein B** related with age and sex.1995; Turk J Med Res 13(4): 151-15
- Paşaoğlu H., Yiğitbaşı T., Yücesoy M., Üstdal M. Sağlıklı Kişilerde **HDL-Kolesterol, Apolipoprotein A1** değerlerinin yaş ve cinsiyetle değişimi. 1992 Erciyes Tıp Dergisi 14(4): 475-479
- Tanyalçın T., Aslan D., Kurtulmuş Y., Gökalp N., Kumanlioğlu K. 2000 Reference intervals of **serum folate and vitamin B12** developed from data of healthy subjects. Accred Qual Assur 5: 383-387
- Enli Y, Aslan D, Akalin N, Aydın Y, Yilmazturk GC, Gochan I, Tekinturk S, Demir S. Determination of reference intervals for 18-40 years old people living in Denizli by using different methods. Turk J Biochem 2003; 28(4): 228-245. (**ALP, Glukoz, BUN,Kreatinin,ürük asit,Total, HDL, LDL Kolesterol, Trigliserid, TSH, TT3,TT4, FT3, FT4**)

Çalışmalar



- **Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem] 2004; 29 (2); 183-192.**
 - Araştırma Makalesi [Research Article]
 - Yayın tarihi Haziran, 2004 © TurkJBiochem.com
 - **Bursa İlinde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması**
 - **Yeşim Özarda İlçöl(1) Diler Aslan(2)**
 - **ÖZET**
 - Popülasyon, diyet, teknik ve referans grubunun seçimine bağlı olarak laboratuvarlar ve bölgeler arası oluşan farklardan dolayı her laboratuvarın kendi referans aralıkları-nı belirlemesi son derece önemlidir.
 - Bu çalışmada referans aralıklarını belirlemek amacıyla Bursa ilinde, Uludağ Üniver-sitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında 18-40 yaşlarındaki 328 sağlıklı birey-den (143 erkek, 185 kadın) 12-14 saat açlık sonrası kan alındı, Dax 72 otoanalizör (Bayer), Advia-Centaur (Bayer), BN 100 Nefelometre (Behring) ve ACS:180 (Chi-ron) kullanılarak 41 parametre kan biyokimyası analitleri çalışıldı. Referans bireyler anket formuna göre seçildi.
 - Referans değerler NCCLS'nin önerdiği C 28-A protokolüne göre belirlendi. %95 referans aralıkları parametrik olmayan yöntem ile hesaplandı. Üretici firmanın ver-miş olduğu ve literatürden elde edilen referans aralıkları ile karşılaştırıldı.
 - Çalışmamızın sonuçları Türkiye'de yapılan diğer çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştı-rılabilir ve tüm bölgelerden elde edilen veriler ile birleştirilip Türkiye için ortak referans aralıklarının belirlenmesi sağlanabilir.
 - **Anahtar Kelimeler:** Referans değerler, kan biyokimyası profili, Türk popülasyonu, Bursa
- <http://www.TurkJBiochem.com>
 - ISSN 1303-829X (electronic) 0250-4685 (printed)

Direkt yöntem



- Referans aralık çalışmasının yazılı prosedürü hazırlanır ve referans bireylerinin tamamına anket uygulanır
- Anket bulguları üzerinden potansiyel referans bireyler kategorize edilir
- Dışlama kriterlerine göre belirlenen bireyler referans örnek grubundan çıkarılır
- İstenen özelliklere sahip yeterli referans birey sayısına karar verilir
- Seçilen referans bireyler hazırlanır, biyolojik örnekler belirlenmiş koşullarda toplanır, analitik değişkenlerin kontrolleri yapılır ve örnekler çalışılır
- Belirlenmiş analitik metodlara göre referans değerleri elde edilir
- Referans değer verileri incelenir ve histogramları çizilir
- Dağılımlar görsel olarak incelenir ve dağılımın dışında kalan uç değerler çıkarılır
- Olası veri hataları ve/veya aşırı uç değerler saptanır
 - Parametrik olmayan yöntemlere göre D/R kuralına göre belirlenir
 - Parametrik yöntemlere göre aritmetik ortalamanın ± 3 standart sapma sınırları dışındaki değerlerdir
- Verilerin histogramları hazırlanır, dağılımları incelenir ve gerekirse bu veriler alt gruplara ayrılır.
- Referans aralığı, referans sınırları ve bu sınırların güven aralıkları belirlenirken bütün belirtilen basamak ve prosedürler kaydedilir.

Çalışmalar



- **Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. Clin Chem Lab Med. 2006;44(7):867-76.**
- **Ilcol YO, Aslan D.**
- **Department of Biochemistry, Uludag University Medical School, Bursa, Turkey. yesim@uludag.edu.tr**
- In the present study we used patient data to calculate laboratory-specific indirect reference intervals. These values were compared with reference intervals obtained for a healthy group according to recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and manufacturer suggestions. Laboratory results (422,919 records) from all subjects of 18-45 years of age over a 1-year period were retrieved from our laboratory information system and indirect reference intervals for 40 common analytes were estimated using a modified Bhattacharya procedure. Indirect reference intervals for most of the biochemical analytes were comparable, with small differences in lower [alkaline phosphatase (ALP) (male), alanine aminotransferase (ALT), creatine kinase, iron (male), total iron-binding capacity, folic acid, calcium (female), lactate dehydrogenase (LDH), lipoprotein (a) [Lp(a)], thyroid-stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (T(3)), direct bilirubin, apolipoprotein A-I (apoA-I), glucose, homocysteine, total cholesterol, ferritin, total protein, ceruloplasmin, sodium, blood urea nitrogen (BUN) and uric acid (female)] and/or upper limits [albumin, ALP (male), amylase, apoA-I, creatine kinase-MB (CK-MB), total iron-binding capacity, phosphorus, glucose, total cholesterol, gamma-glutamyltransferase (gamma-GT), magnesium, total protein, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total T(3), ALP (male), ALT, aspartate aminotransferase (AST) (male), direct bilirubin (male), creatine kinase, iron, folic acid (female), Lp(a), uric acid and triglycerides], to the reference intervals determined for healthy subjects in our laboratory. The indirect reference intervals, with the exception of a few parameters (creatinine, direct total bilirubin, calcium, BUN and potassium), were not similar to the reference intervals suggested by the manufacturers. We conclude that laboratory-specific reference intervals can be determined from stored data with a relatively easy and inexpensive method. Indirect reference intervals derived from stored data may be particularly suitable for the evaluation of results for the presenting population.
- PMID: 16776635 [PubMed - indexed for MEDLINE]

İndirekt-Bhattacharya yöntemi



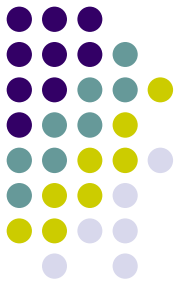
- Bu yöntemde seçilmemiş birey verilerinin çoğunluğu sağlıkla ilişkili verilerden oluşmaktadır. Bu yöntemi esas alarak geliştirilmiş çeşitli modifikasyonlarla referans aralıklar indirekt olarak hesaplanmıştır
- Bu yöntemde sağlıkla ilişkili veriler “**gama fonksiyon**” adı verilen işlemle hastalıkla ilişkili verilerden ayrılmaktadır. Analitler için elde edilen verilerin histogramları çizilir. Histogramlardan yararlanılarak logaritmik hesaplamalar yardımıyla elde edilen noktalardan doğrusal özellik gösteren aralıkta olanları sağlıkla ilişkili veriler olarak kabul edilir
- Sağlıkla ilişkili verilerin aritmetik ortalamasının ± 2 standart sapma uzaklığındaki veriler referans aralık alt ve üst sınırları olarak saptanır

Özet



- Referans aralıklar tıbbi kararlarda çok yararlı araçlardır ve tıbben gereklidirler
- Toplum-bireyi en doğru ve kesin yansıtan referans aralıklar saptanmalıdır
- Populasyona dayalı referans aralıkların hesaplanması zahmetli ve çok çaba gerektiren çalışmalardır
- **Standardizasyonu iyi şekilde sağlanmış çok merkezli çalışmalar, bölgesel, toplumsal referans değer ve aralıklarının belirlenmesinde en doğru stratejidir**

Teşekkürler...



No, Brian! Don't do it!