

TÜRK TOPLUMUNDA SERUM PARAMETRELERİNE AİT BİYOKİMYASAL REFERANS DEĞERLERİN TESBİTİ

İsmail Hakkı Gökhan*

Klinik Biyokimyada «Normal Değerler Bölgesi» milletler arası terminolojiye göre «Referans Değerler Bölgesi», vücut sıvılarındaki herhangi bir komponente ait analiz sonuçlarının % 95 ini sağlıklı, normal şahıslardan elde edilen değerlerin oluşturduğu istatistiksel konsantrasyon bölgesidir (1,2,3,4,5). Bir topluma ait referans değerler üzerinde çok çeşitli faktörlerin tesiri vardır. Bunların en önemlileri, başta, ırkı ve genetik faktörler olmak üzere iklim, yaş, cinsiyet, beslenme, gebelik, bedeni faaliyet durumu, nümunenin alındığı zaman, kullanılan analiz metodunun spesifiklik ve doğruluğudur. Bundan dolayı her toplumun vücut sıvılarındaki bütün komponentler için referans değerlerin tesbit edilmesi gerekir. Türk toplumunda, bir kaç serum komponenti dışında, bu biyokimyasal parametrelerin referans değerleri tesbit edilmemiştir. Bu sebeple ülkemizde klinik biyokimya analizlerinden elde edilen sonuçlar ekseriya çeşitli yabancı araştırmacıların kendi toplumları için tesbit ettiği değerlerle karşılaştırılarak yorumlanmaktadır. Irkı ve genetik özellikleri ile beslenme şartları ve alışkanlıkları diğer milletlerden çok farklı olan toplumumuzda analizlerden elde edilen sonuçların yabancıların referans değerlerine göre yorumlanması bazı hatalara yol açmaktadır.

Referans değerler üzerindeki çalışmalar bu yüzyılın ilk yıllarında başlamıştır. Referans değerler terimi yerine 1970 li yıllara kadar daha çok normal değerler, normal bölge terimleri kullanılmıştır.

Laboratuvarcılar 1970 lerden beri artık «reference range», «reference values» ve «reference intervals» terimlerini tercih etmektedirler (2,20,21).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kimyasal ve fizyolojik şahsiyetin tesbiti hususunda çalışmalar yapan ve «Biyokimyasal Şahsiyet» terimini 1923 yılında ilk defa kullanan araştırmacı Löhnerdir (6,27). Fakat bu konuda çok araştırmalar yapılarak insanların biyokimyasal bir şahsiyete sahip olduğunu etraflı bir şekilde izah eden Williams'tır. Williams 1950 li yıllarda başladığı bu konudaki çalışmalarını 1980 li yıllara kadar devam ettirmiştir (7, 8,27).

Çeşitli ülkelere ait referans değerlerin tesbiti için yapılan çalışmaların 1960 - 1980 yılları arasında yoğunlaştığı dikkati çekmektedir (8,9,10,11,20,24,27). Diyagnostik enzimlerin referans değerleriyle ilgili çalışmalar ise 1962 - 1968 yılları arasında yapıp tamamlanmıştır (2, 20,24,27). Son zamanlarda, bilhassa 1980 li yıllardan sonra referans değerlerle ilgili çalışmaların sayısının çok azaldığı görülmektedir. Rutin analizlerde kullanılan parametrelerin hemen hemen hepsinin referans değerleri tesbit edildiğinden son zamanlarda bu komponentlerin otoanalizör, atomik absorpsiyon spektrofotometresi ve gaz kromatografisi gibi yeni cihazlarla analizleri tekrarlanmaktadır (25,26).

Referans değerlerle ilgili çalışmalarda genellikle diyagnostik önemi olan 12 - 14 serum komponentinin tayin edildiği görülmektedir (2, 7,23,27). Biz de bu çalışmamızda aşağıda sıralanan 16 serum parametresine ait referans değerleri tesbit ettik. Bunlar, hemoglobın, üre, ürik asit, kreatinin, total lipit, total kolesterol, total protein, albümin, globülinler, glukoz, glutamat oksalasetat transaminaz, glutamat pirüvat transaminaz, alkali fosfataz, asit fosfataz, kalsiyum ve anorganik fosfordur.

Buraya kadar referans değerlerin tesbiti ile ilgili çalışmaların tarihçesi ve bugünkü durumundan kısaca bahsettik. Bu kısımda referans değerlerin toplumlara göre farklı oluşunun sebepleriyle laboratuvarındaki tayinlerine tesir eden faktörler hakkında kısaca bilgi vermek istiyoruz.

Biyolojide normal kavramı ancak keyfi olarak kabul edilebilir. Çünkü normalin tarifi bir taraftan araştırılan objeye diğer taraftan da çözülecek meseleye tâbidir. Klinikteki gözlemler sağlıklı hastalık arasındaki sınırın çok kesin ve net olmadığını ortaya koymuştur. Bir çok hastalıklar klinik öncesi safhada hiç bir belirti göstermediğinden teşhis ve tesbit edilemezler. Bu duruma göre mutlak bir sağlığını mevcudiyetinden bahsetmek mümkün değildir. Bunun için normal değerler terimi ancak tam sağlıklı ideal bir toplum için geçerlidir. Gerçekte

böyle bir toplum mevcut olmadığından 1970 li yılların ortalarında «referans değerler» kavramı teklif edilmiş ve büyük bir kabul gö-rerek klinik biyokimyada yerleşmiştir. Referans değerler, sağlık du-rumu tarif edilmiş belirli bir gruba ait belirli değerleri ifade etmek-tedir. Bu değerler de daha önce bahsettiğimiz analizlerden elde edi-len değerlerin % 95 inin bulunduğu bölgedir. Biyolojik büyüklüklerin hepsi değişkendir ve bunların değişkenliği belirli kurallara bağlıdır. Referans bölgenin tesbitinde de bu kuralların dikkate alınması şarttır. Biyolojik büyüklüklere tesir eden bir çok faktör arasında en önemlile-ri genetik faktörlerle endojen ve eksojen ferdi faktörleridir (2,4,5,39).

1. Genetik Faktörler : İnsanların çeşitli sebeplerle birbirinden uzaklaşması akrabalık bağlarının kopmasına ve çeşitli ırkların teşek-külüne sebep olmuştur. Biyokimyasal antropoloji son yıllarda belirli ırk gruplarına özgü metabolik defektleri tesbit etmiştir. Meselâ erit-rozitlerdeki anormal bir hemoglobinden ileri gelen orak hücreli anemi hemen hemen yalnız zencilerde görülür. Bu defektin zenci toplumun-daki dağılımı % 2 - 50 oranındadır. Fakat bu genin faydalı bir tarafı da tesbit edilmiştir. Heterozigotlarda orak hücreli anemi malaria en-feksiyonlarına karşı koruyucu bir tesir göstermektedir (2,4,39,45).

Irkların çok ve hızlı karışmasından dolayı açık, belirgin irki farklı-lıklar yalnız izole insan topluluklarında görülmektedir. Buna karşılık karışık insan topluluklarında nadir anomaliler gözlenmektedir. Bu-gün bilinen 200 metabolik anomalinin büyük kısmı resesif olarak geçmektedir. Bunlarda her iki genin sebep olduğu bir hastalığa nadir olarak rastlanır. Her insanda bu tip genlerden 10 unun heterozigot olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalık, metabolik bozuklukları en düşük seviyede olan bir çok rahatsızlıkta olduğu gibi heterozigot du-rumda ise bunun yol açtığı hata referans değerlerden ayıklanamaz. Buna gut hastalığı olan ailelerdeki ürikasit değerlerini gösterebiliriz. Gut kesin olarak ırsî bir hastalıktır. Bu hastalık bazı kimselerde akut hiperürisemi ile ortaya çıkmaktadır. Bu ailelere mensup şahıslar üze-rinde yapılan araştırmalar, sağlıklı görünenlerin büyük bir kısmında ürik asit değerlerinin % 6 mg dan fazla olduğunu göstermiştir. Refe-rans değerleri bozucu tesir gösteren bu hastalar hiperürisemi belirti-leriyle sağlıklı şahıslardan ayırt edilir. Aynı oranlarda rastlanan diğer

irsi hastalıklar diabetes mellitus, adale distrofisi ve mukoviszidosedur (1,2,45).

2. Endojen Ferdi Faktörler : Bir çok metabolitler kesin olarak yaşa bağlı değişiklikler gösterirler. Bunlardaki değişikliklerin bir kısmı çocukluk çağında başlar, diğerleri ise ileri yaşlarda ortaya çıkar. Yaşa bağlı bu değişikliklerin sebepleri hakkında fazla bir şey bilinmemektedir. Hakiki endojen faktörlerle birlikte burada beslenme ve yaşama tarzının da rolü vardır. Diğer bir faktör cinsiyet farkıdır. Hayvanlarda hormonların doğrudan doğruya tesiriyle meydana gelen farklı cinsiyet belirtileri yanında, görünüşte hormonlardan bağımsız olan enzimlerin de cinsiyete bağlı büyük farklılıkların ortaya çıkmasında önemli rolü vardır. İnsanlarda bugüne kadar bu tip araştırmalar pek az yapılmıştır. Burada yalnız menstrasyon siklusuna bağlı olarak gebeliğin serum komponentleri üzerine tesir ettiği gözlenmiştir. Bunun dışında belirti göstermeyen hastalık durumlarını da endojen ferdi faktörlerden sayabiliriz. Meselâ anikterik hepatit. Bilhassa hormonlarda (meselâ kortizol) günün çeşitli saatlerindeki değişiklikler diğer metabolitler üzerine de tesir etmektedir (2,5).

3. Eksojen Ferdi Faktörler : Eksojen şahsi faktörlerin başında beslenme şekli gelmektedir. Burada benzer yaşama tarzına sahip fakat farklı diyetle beslenen kimselerde serum kolesterol değerleri arasında büyük farklılıklar gözlenmiştir (47,48,49).

Bedeni faaliyetin de serum komponentleri üzerine tesir ettiği tesbit edilmiştir. Meselâ kas sisteminden gelen serum enzimlerinden kreatin kinaz, aldolaz ve GOT de bedeni faaliyetten sonra bir yükselme görülmekte, buna karşılık daha ziyade karaciğere spesifik olan GPT de hiç bir değişiklik olmamaktadır. Psikolojik faktörler de serumdaki bazı maddelerin konsantrasyonunda büyük değişikliklere yol açmaktadır. Meselâ stres durumlarında çok fazla salgılanan pepsinojen ülserlerin etiyolojisi hakkında yanlış değerlendirmelere sebep olmaktadır. Amerikan ordusunda yapılan bazı araştırmalar, psikolojik durumlar ile pepsinojen salgılanması arasında net bir korelasyonun bulunduğunu göstermiştir. Son olarak meslek durumu, hayat standardı, iklim ve mevsimlere bağlı olarak meydana gelen değişiklikleri sayabiliriz. Fakat bunlara ait kesin sonuçları gösteren çalışmalar henüz ye-

terli değildir. Alınan ilaçların da çeşitli serum komponentlerinin konsantrasyonuna tesir ettiği gözlenmiştir.

Referans Değerlerin Elde Edilmesi : Mutlak bir sağlık durumunun gerçek hayatta mevcut olmadığı yukarıda anlatılmıştır. Toplumda yaşayan her şahısta bir takım patolojik değişikliklere rastlanmaktadır. Bundan dolayı sağlıklı olarak adlandırılan bir topluluğun referans değerlerini tesbit ederken bu gruptaki fertlerin sağlık durumunun tarif edilmesi gerekir. Böylece bazı fertlerin gruba alınması, bazılarının da gruptan çıkarılması sağlanabilir. Referans değerlerin üzerine az veya çok tesir eden hususlar aşağıda kısaca özetlenmiştir. Referans değerlerin tesbit işlemlerinde bunların mutlaka dikkate alınması gerekir (1,2,4).

Referans Değerlerin Tesbitinde Dikkat Edilecek Hususlar :

● Referans grubun seçimi ve özellikleri : Cinsiyet, yaş, meslek, vücut kütlesi, boy, görünüş, genetik ve etnik durum, coğrafi yer, grubu oluşturan fertlerin sayısı, gruba alınma veya gruptan çıkarılmanın sebepleri.

● Nümunelerin hangi şartlar altında alındığı : Stres, bedeni faaliyet, vücudun duruş şekli, diyet, fazla alkol ve kahve alınması, açlık süresi, sigara alışkanlığı, menstrasyon durumu, gebelik, oral kontraseptif veya diğer ilaçların alınması.

● Kan alma tekniği, nümunenin şekli ve muhafazası : Arteriyel, kapiler veya venöz kan, antikoagülanlar, nümunenin alındığı saat, kanın alınışı ile plazmanın ayrılması arasındaki süre, nümunenin nakli, analize kadar muhafaza süresi ve bu sıradaki sıcaklık derecesi, eritme, dondurma, hemoliz, rastgele idrar nümunesi, veya 24 saatlik idrar.

● Analiz için kullanılan metotların güvenilirliği : Doğruluk, kesinlik ve kalite kontrolü, metodun pratik oluşu.

● Referans değerlerin elde edilmesinde kullanılan istatistik teknik verilmelidir. Aynı şekilde referans bölge de gösterilmelidir (Mesela % 2,5-97,5, $X \pm 2 s$ Bölgesi).

Pratikteki tatbikatı kolay olmamakla birlikte yukarıda belirtilen şartların mümkün olduğu kadar yerine getirilmesine çalışılmalıdır. Kullanılan analitik metotlar ne kadar optimize ve standardize edilirse sonuçlar arasındaki farklılıklar o derece azaltılmış olur (2,39,45).

Referans değerler hiç bir zaman mutlak değerler olarak tarif ve kabul edilemez. Sağlıklı sayılan bir topluma ait belirli bir klinik kimyasal parametrenin tayin edilen referans bölgesi, bu parametreye ait tek bir şahsın serumunda ölçülen değerden çok farklı olabilir. Bir şahsa ait değerlerdeki değişiklikler bir topluluğun fertleri arasındaki farklılıklardan daha küçük olabilir. Bir şahsa ait belirli bir değer, bu şahsa ait önceden bilinen değerler bölgesinin dışında bulunabilir. Bundan dolayı bu değer, sağlıklı kabul edilen toplumun referans bölgesinin içinde bulunmasına rağmen patolojik bir anlam taşır. Bir şahsa ait referans bölgenin tesbitinin pratik bakımdan mümkün olmayacağı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1,2,3,4,5,45).

Laboratuvar sonuçlarının belirli bir referans bölge ile karşılaştırılmasında referans bölgeye ait değerlerin relatif değerler olduğu unutulmamalıdır.

Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi : Elde edilen sonuçların önce cinsiyet ve yaşa göre incelenmesi gerekir. Bundan sonra değerlerin dağılım tipi araştırılır. Ekseriya ileri sürülen görüşlerin aksine normal bir dağılım kaide dışı bir istisnadır. Dağılım tipinin tayini için değerler grafikte gösterilir. Normal bir dağılımda verilenlerin değerlendirilmesi basit ve kolaydır. Bu durumda aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplanır. Genellikle değerlerin $x = \pm 2 s$ içerisinde toplanması halinde bu bölge referans bölge olarak kabul edilir. Daha komplike bir dağılımın mevcudiyetinde parametreye bağımlı olmıyan referans bölgeler elde edilir. Referans bölgenin tesbitinde çok hassas olmıyan basit bir usül, yüzde sıklıkların lineer veya logaritmik bir kâğıda geçirilerek bu ihtimaliyet kâğıdı üzerinde bir grafik çizilmesidir (2,5,39).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada bedeni ve ruhi herhangi bir şikâyeti olmıyan 16 - 62 yaşlarındaki sağlıklı kadın ve erkeklerden alınan total kan ve serumlar rutin laboratuvar şartlarında analize tabi tutulmuştur. Her deney için gerekli şartlar hazırlanmış ve tedbirler alınmıştır. Kanlar genellikle yaklaşık 12 saatlik bir açlık süresinin sonunda alınmıştır.

Analizlerde hemoglobin tayini Sahli (28), üre Nessler (29), ürik asit, Henry, Sobel, Kim (30), kreatinin Jaffe (31), lipit sülfosfovanilin (32), total kolesterol modifiye Meites ve Foulkner (33), total protein, albümin ve globülinler biüre (34,45), glukoz Folin-Wu (35), GOT ve GPT Reitman-Frankel (36,44), asit ve alkali fosfataz King-Armstrong (37), kalsiyum titrimetrik (38), ve anorganik fosfor modifiye Fiske, Subbarow metotları kullanılmıştır.

SONUÇLAR

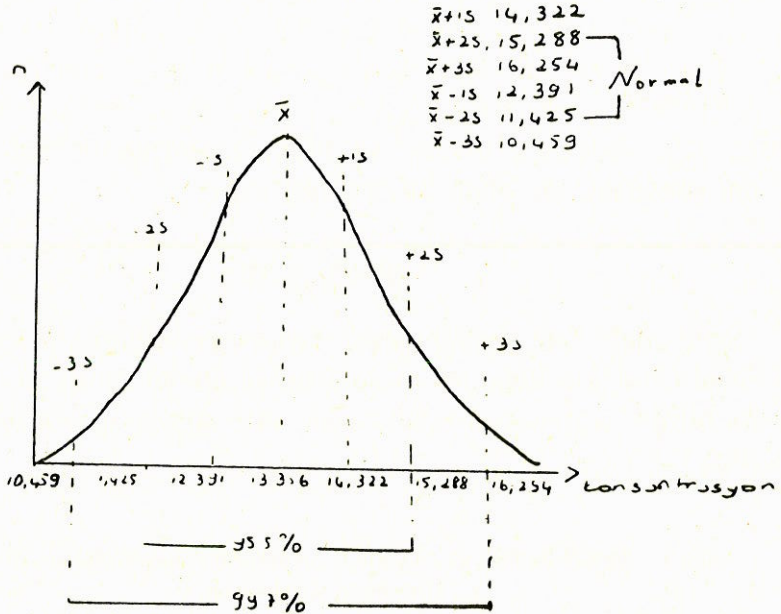
Serumdaki her biyokimyasal parametre için analiz sayıları, istatistiksel ortalama değerler tablo 1 de ve güven aralıkları ile birlikte diğer bütün istatistiksel analiz sonuçları müteakip grafiklerde verilmiştir.

Tablo 1 : Normal Sağlıklı Erişkinlerin Biyokimyasal Parametrelerine Ait Referans Değerlerin Ortalamaları

| Parametre | n (Sayı) | Ortalama (x) | \pm s | Birim |
|------------------|----------|--------------|---------|------------|
| Hemoglobin | E 469 | 13,4 | 0,9 | gr/100 ml |
| | K 867 | 14,4 | 1,2 | gr/100 ml |
| Total Lipid | 1847 | 729,7 | 158,8 | mg/100 ml |
| Total protein | 858 | 6,6 | 0,7 | gr/100 ml |
| Globülinler | 490 | 2,9 | 0,7 | gr/100 ml |
| Albümin | 471 | 3,4 | 0,4 | gr/100 ml |
| Glukoz | 2835 | 99,9 | 12,5 | mg/100 ml |
| Üre | 923 | 30,4 | 7,8 | mg/100 ml |
| | K 828 | 5,3 | 1,4 | mg/100 ml |
| Ürik Asit | E 866 | 6,3 | 1,4 | mg/100 ml |
| | K 492 | 1,1 | 0,2 | mg/100 ml |
| Kreatinin | E 480 | 1,2 | 0,3 | mg/100 ml |
| | K 763 | 222,6 | 42,1 | mg/100 ml |
| Kolesterol | E 903 | 224,5 | 44,9 | mg/100 ml |
| GOT | 658 | 11,7 | 3,9 | RF Ünitesi |
| GPT | 543 | 8,2 | 2,5 | RF Ünitesi |
| Alkali Fosfataz | 233 | 7,3 | 2,3 | KA Ünitesi |
| Asit Fosfataz | 92 | 3,7 | 1,0 | KA Ünitesi |
| Kalsiyum | 90 | 7,6 | 2,4 | mg/100 ml |
| Anorganik Fosfor | 65 | 4,2 | 0,8 | mg/100 ml |

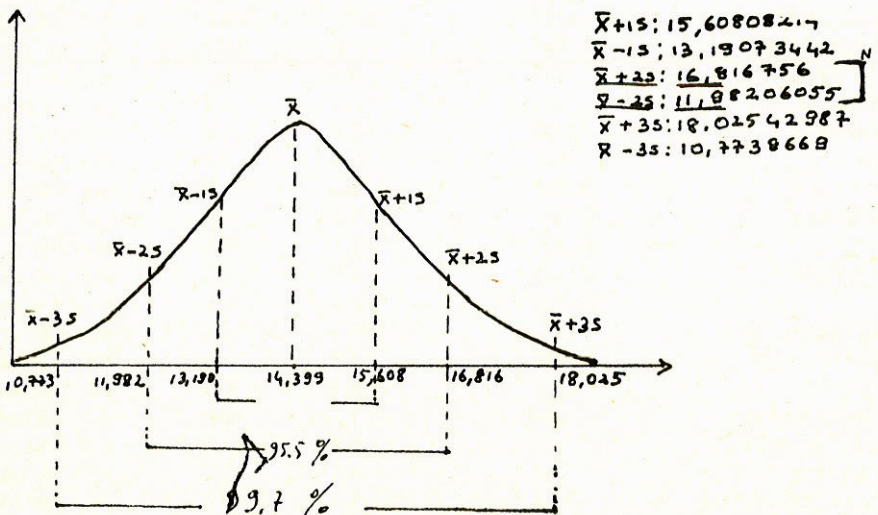
Hb (KADIN)

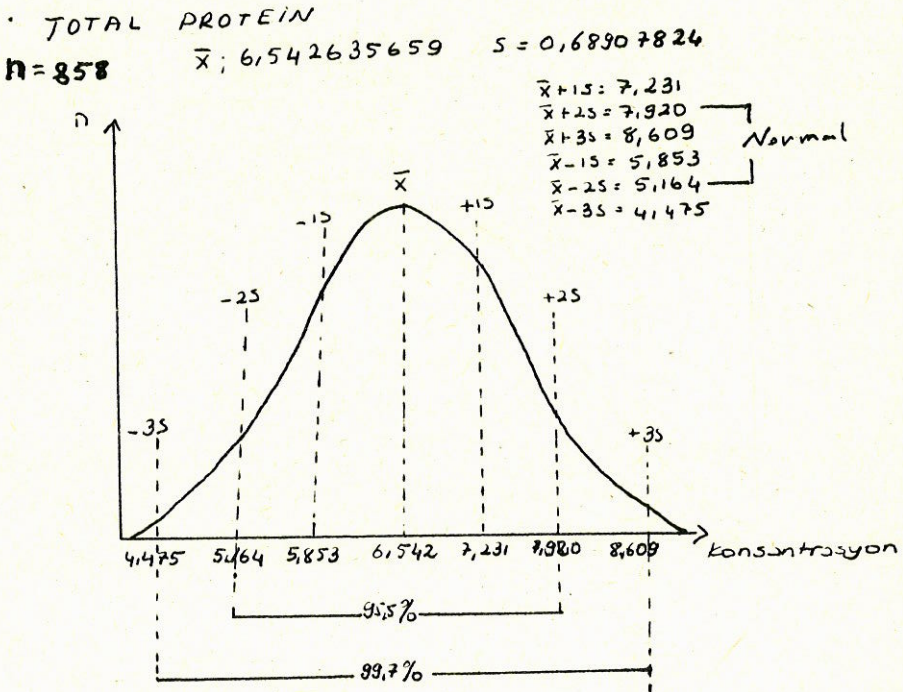
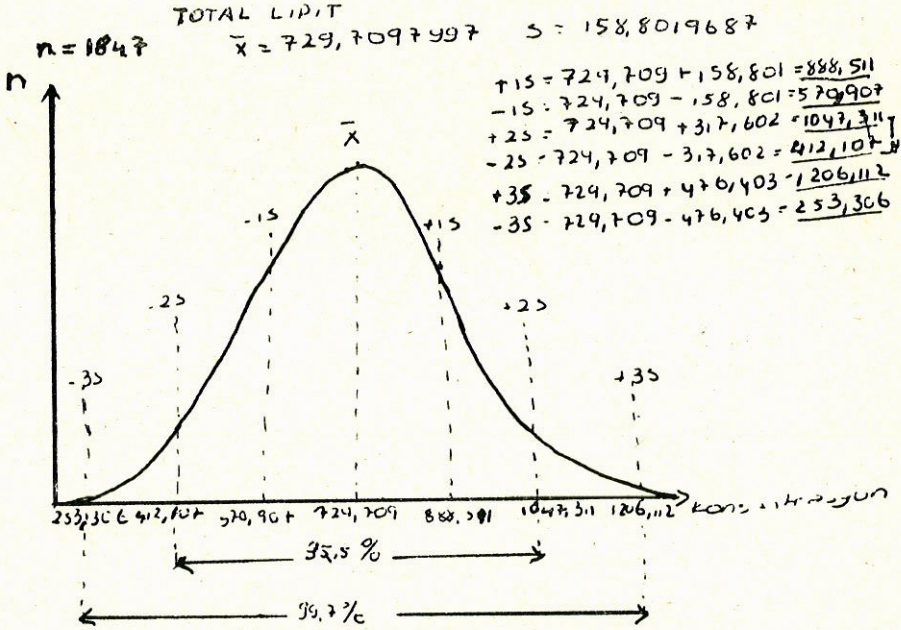
n: 867 \bar{x} 13,35694823 s 0,9658086203



Hb (ERKEK)

\bar{x} 14,39940828 s 1,208673863 n: 469





ALBÜMİN

n=471

$\bar{x} = 3,385965912$

$S = 0,48822520192$

$\bar{x} + 1S = 3,874$

$\bar{x} + 2S = 4,362$

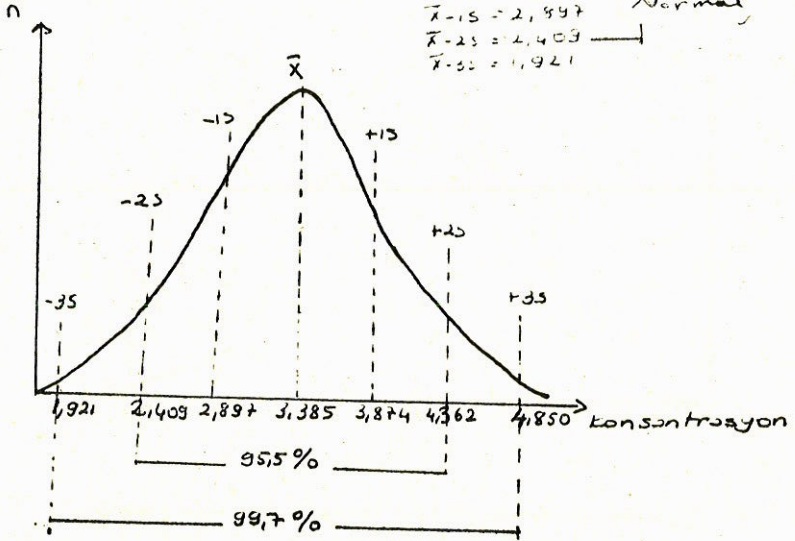
$\bar{x} + 3S = 4,850$

$\bar{x} - 1S = 2,897$

$\bar{x} - 2S = 2,409$

$\bar{x} - 3S = 1,921$

Normal



GLOBÜLİN

n=490

$\bar{x} = 2,915789474$

$S = 0,7441220515$

$\bar{x} + 1S = 3,659$

$\bar{x} + 2S = 4,404$

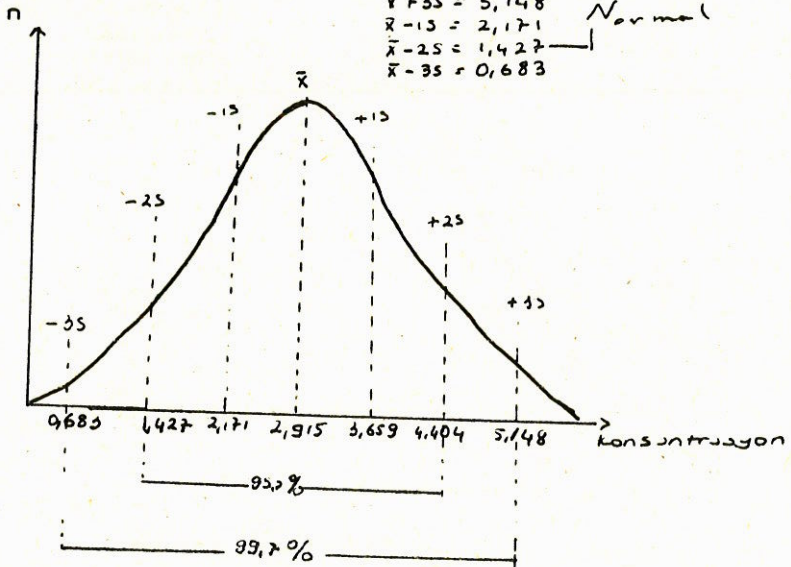
$\bar{x} + 3S = 5,148$

$\bar{x} - 1S = 2,171$

$\bar{x} - 2S = 1,427$

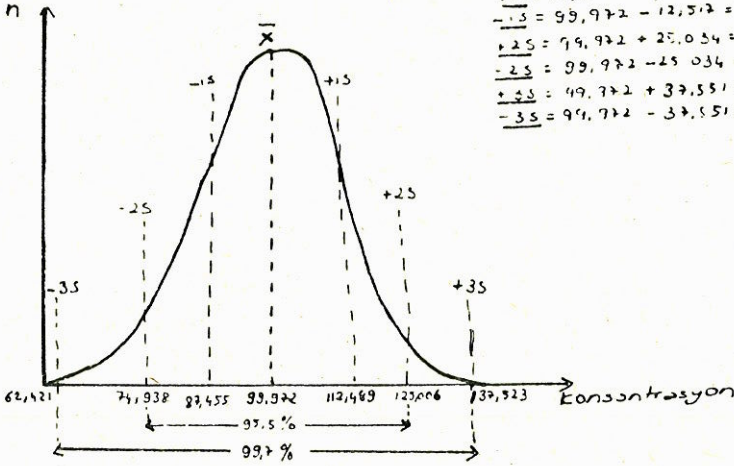
$\bar{x} - 3S = 0,683$

Normal



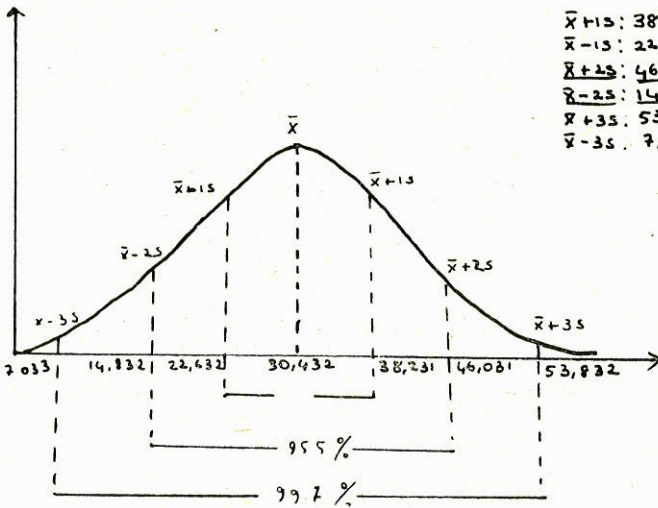
GLUKOZ

$n = 2835$ $\bar{x} = 99,97213404$ $s = 12,51721185$



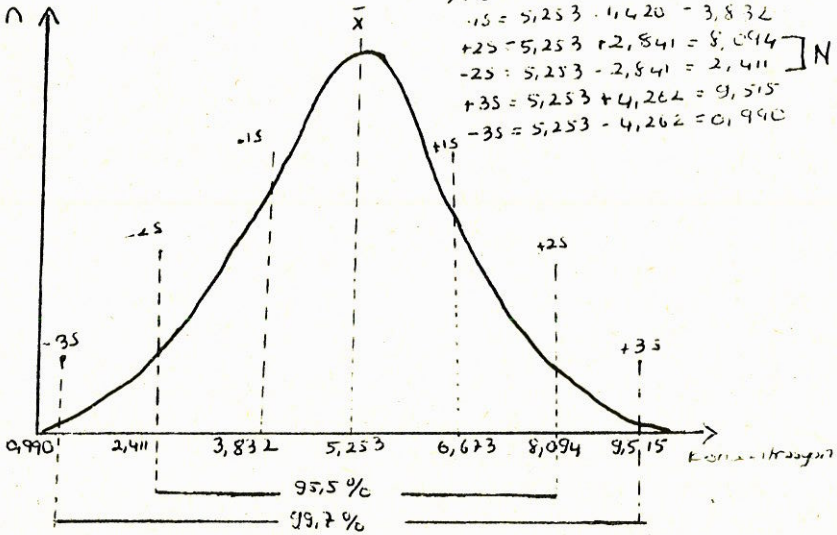
$$\begin{aligned} +1.5 &= 99,972 + 12,517 = 112,489 \\ -1.5 &= 99,972 - 12,517 = 87,455 \\ +2.5 &= 99,972 + 25,034 = 125,006 \\ -2.5 &= 99,972 - 25,034 = 74,938 \\ +3.5 &= 99,972 + 37,551 = 137,523 \\ -3.5 &= 99,972 - 37,551 = 62,421 \end{aligned}$$

$\bar{x} = 30,43206934$ $s = 7,799654503$ $n = 923$

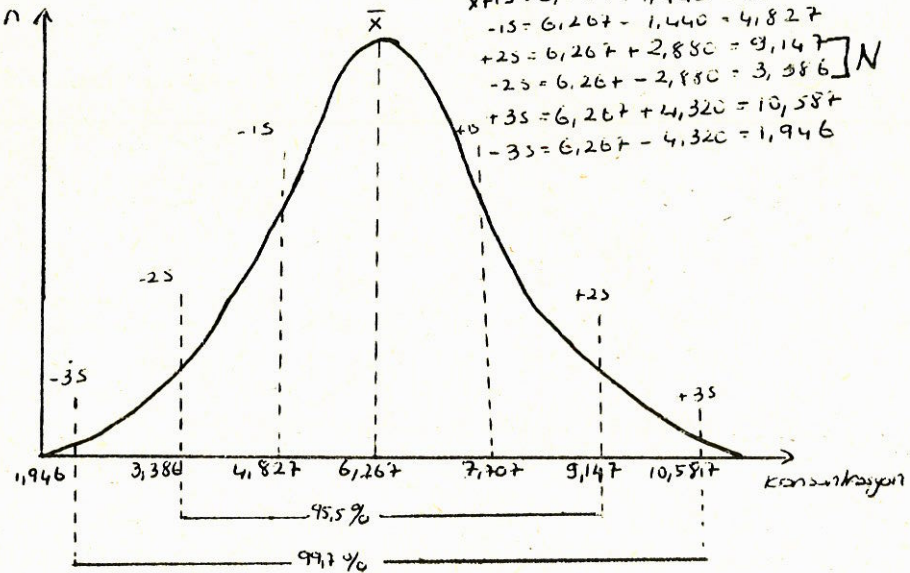


$$\begin{aligned} \bar{x} + 1.5 &= 38,23172384 \\ \bar{x} - 1.5 &= 22,63241484 \\ \bar{x} + 2.5 &= 46,03137834 \\ \bar{x} - 2.5 &= 14,83276034 \\ \bar{x} + 3.5 &= 53,83103285 \\ \bar{x} - 3.5 &= 7,03305888 \end{aligned}$$

ÜRİK ASİT (KADIN)

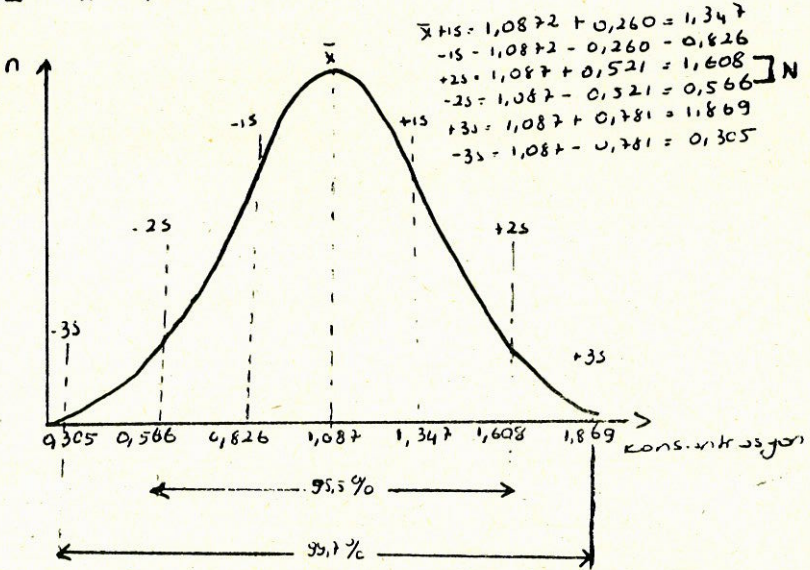
 $n = 826$ $\bar{x} = 5,253067485$ $s = 1,420695315$ 

ÜRİK ASİT (ERKEK)

 $n = 866$ $\bar{x} = 6,267213115$ $s = 1,440154632$ 

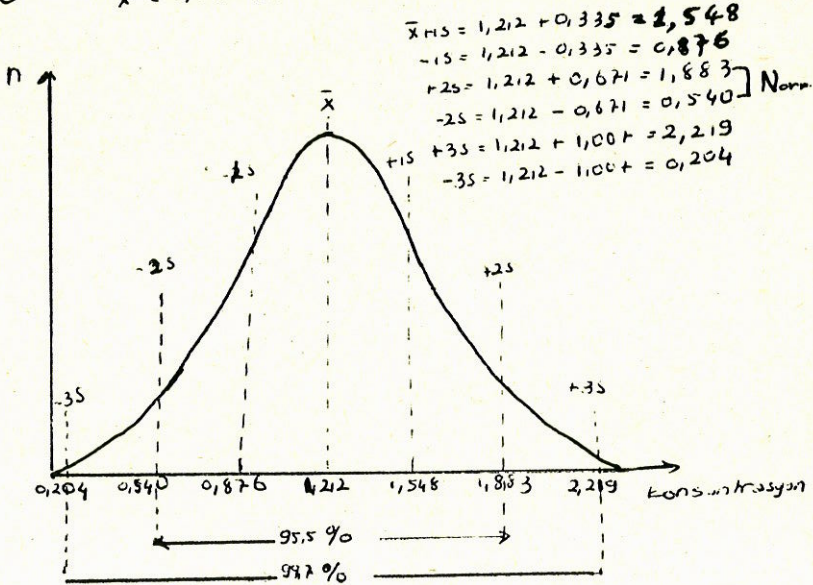
KREATİNİN (KADIN)

$n = 492$ $\bar{x} = 1,087291667$ $s = 0,200639484$



KREATİNİN (ERKEK)

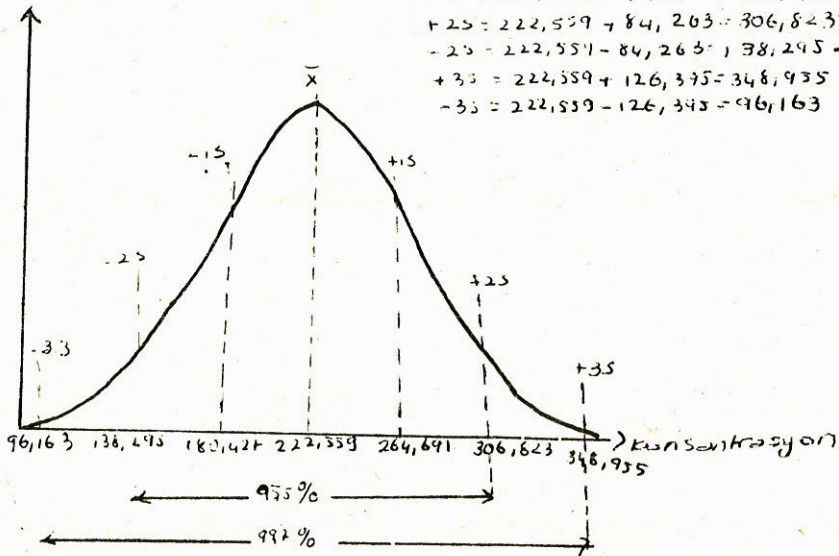
$n = 480$ $\bar{x} = 1,212111111$ $s = 0,335898676$



KOLESTEROL (KADIN)

$n = 763$ $\bar{x} = 222,5591633$ $s = 42,13196426$

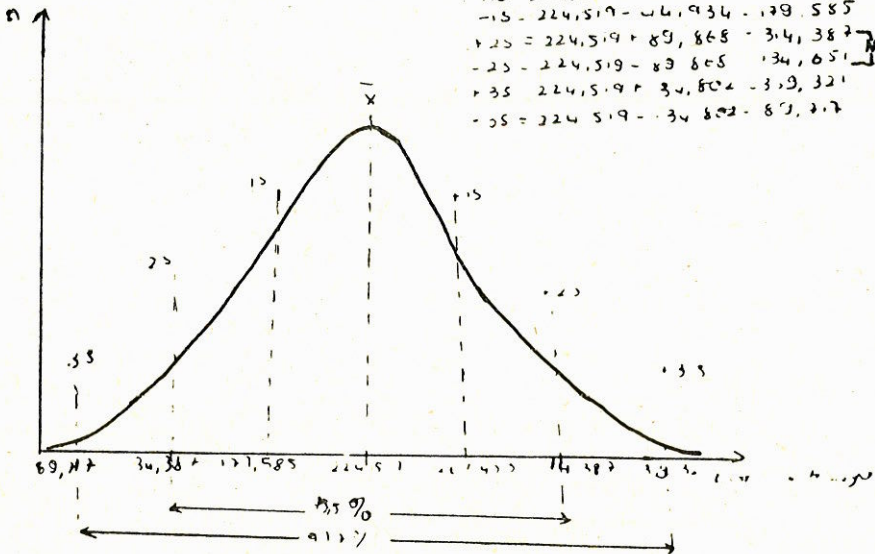
$x + 1s = 222,559 + 42,131 = 264,691$
 $-1s = 222,559 - 42,131 = 180,427$
 $+2s = 222,559 + 84,263 = 306,823$
 $-2s = 222,559 - 84,263 = 138,295$
 $+3s = 222,559 + 126,395 = 348,955$
 $-3s = 222,559 - 126,395 = 96,163$



KOLESTEROL (ERKEK)

$n = 303$ $\bar{x} = 224,5193725$ $s = 44,93460816$

$+1s = 224,519 + 44,934 = 269,453$
 $-1s = 224,519 - 44,934 = 179,585$
 $+2s = 224,519 + 89,868 = 314,387$
 $-2s = 224,519 - 89,868 = 134,651$
 $+3s = 224,519 + 134,802 = 359,321$
 $-3s = 224,519 - 134,802 = 89,717$



GOT

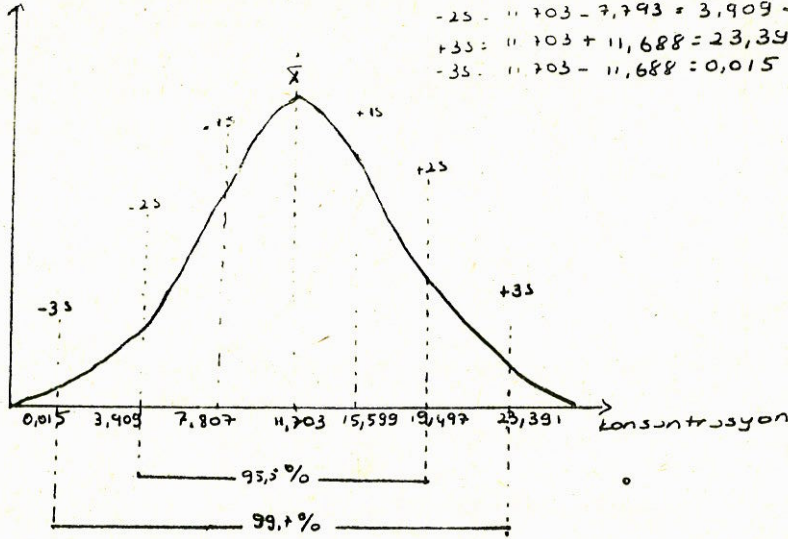
5-20

n = 658

$\bar{x} = 11,70364742$

s = 3,896923669

$$\begin{aligned} \bar{x} + 1s &= 11,703 + 3,896 = 15,599 \\ -1s &= 11,703 - 3,896 = 7,807 \\ +2s &= 11,703 + 7,793 = 19,497 \\ -2s &= 11,703 - 7,793 = 3,909 \\ +3s &= 11,703 + 11,688 = 23,391 \\ -3s &= 11,703 - 11,688 = 0,015 \end{aligned} \quad \text{Normal}$$



GPT

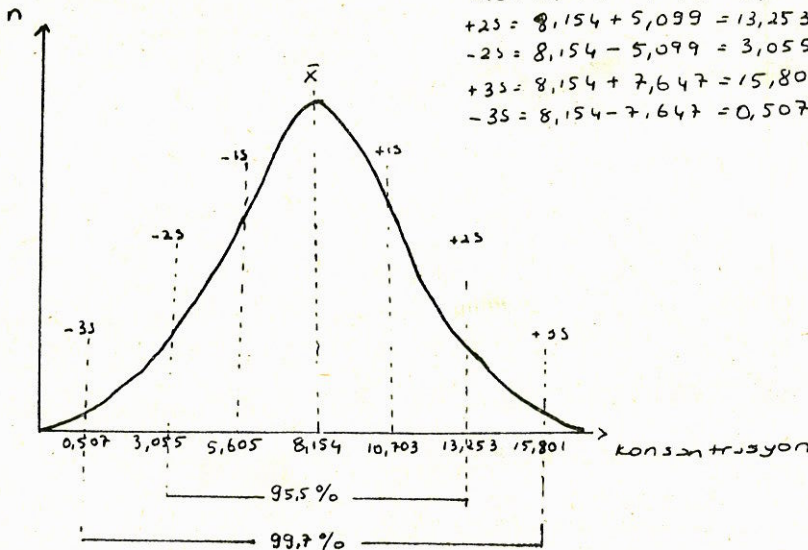
5-14

n = 543

$\bar{x} = 8,154696133$

s = 2,549511756

$$\begin{aligned} \bar{x} + 1s &= 8,154 + 2,549 = 10,703 \\ -1s &= 8,154 - 2,549 = 5,605 \\ +2s &= 8,154 + 5,099 = 13,253 \\ -2s &= 8,154 - 5,099 = 3,055 \\ +3s &= 8,154 + 7,647 = 15,801 \\ -3s &= 8,154 - 7,647 = 0,507 \end{aligned} \quad \text{Norm}$$



ALKALİ FOSFATAZ (AP)

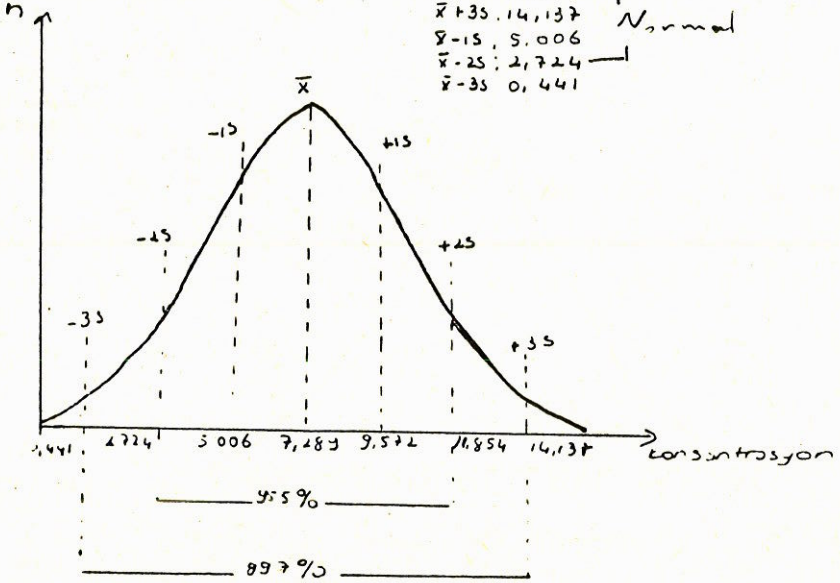
n: 233

 $\bar{x} = 7,289565217$

s = 2,282100229

 $\bar{x} + 1s = 9,572$ $\bar{x} + 2s = 11,854$ $\bar{x} + 3s = 14,137$ $\bar{x} - 1s = 5,006$ $\bar{x} - 2s = 2,724$ $\bar{x} - 3s = 0,441$

Normal



ASİT FOSFATAZ (ASİT P)

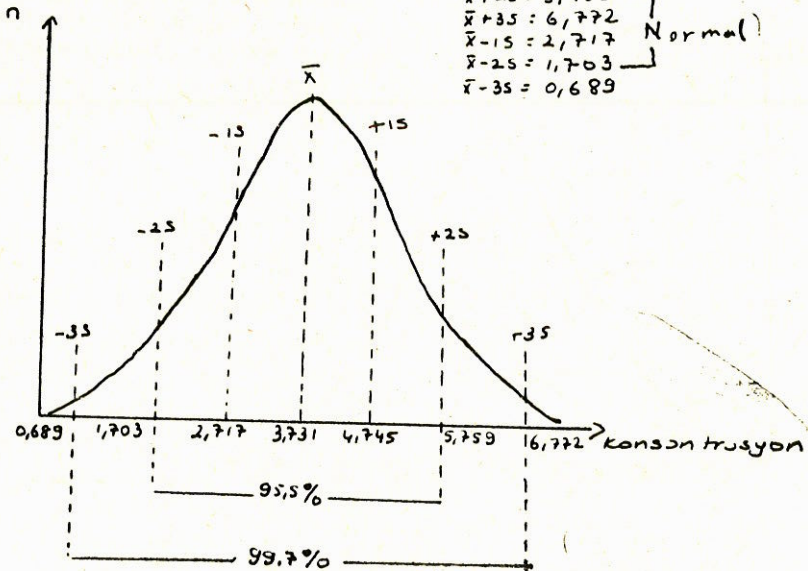
n: 92

 $\bar{x} = 3,73123$

s = 1,013915279

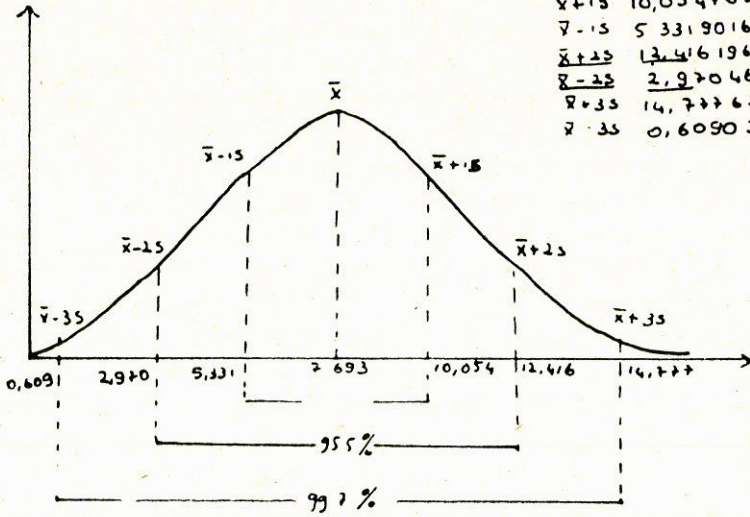
 $\bar{x} + 1s = 4,745$ $\bar{x} + 2s = 5,759$ $\bar{x} + 3s = 6,772$ $\bar{x} - 1s = 2,717$ $\bar{x} - 2s = 1,703$ $\bar{x} - 3s = 0,689$

Normal



- Ca - KALSİYUM

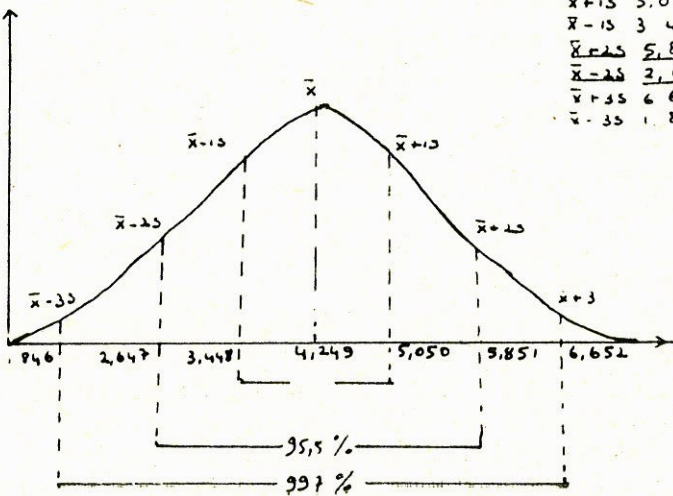
$\bar{x} = 2,69333333$ $s = 2,361431674$ $n = 90$



| | |
|-----------------|-------------|
| $\bar{x} + 1.5$ | 10,054765 |
| $\bar{x} - 1.5$ | 5,331901656 |
| $\bar{x} + 2s$ | 12,41619668 |
| $\bar{x} - 2s$ | 2,970469982 |
| $\bar{x} + 3s$ | 14,77762835 |
| $\bar{x} - 3s$ | 0,609038308 |

- P - ANORGANİK FOSFOR

$\bar{x} = 4,249230769$ $s = 0,800999976$ $n = 65$



| | |
|-----------------|-------------|
| $\bar{x} + 1.5$ | 5,050230745 |
| $\bar{x} - 1.5$ | 3,448230793 |
| $\bar{x} + 2s$ | 5,851230721 |
| $\bar{x} - 2s$ | 2,647230774 |
| $\bar{x} + 3s$ | 6,652230697 |
| $\bar{x} - 3s$ | 1,84623084 |

TARTIŞMA

Biyokimyasal analizlerden elde edilen sonuçların normal olup olmadığı referans değerlerle mukayese edilerek anlaşılır. Bu bakımdan klinikçinin elinde referans değerler hakkında güvenilir bir kaynağın bulunması gerekir. Bugün ülkemizdeki laboratuvarların hemen hemen hepsinde esas alınan referans değerler yabancı toplumlar için tesbit edilmiş değerlerdir. Bu bakımdan deneysel olarak elde edilen bir sonucun genetik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları bizim toplumumuzdan çok farklı bir toplumun referans değerleriyle karşılaştırılması bazı hallerde hatalı yorumlara yol açmaktadır. Çünkü bugün bazı serum parametrelerinin toplumlara göre oldukça büyük farklılıklar gösterdiği tesbit edilmiştir (27). Bu sonucun farklı referans değerlerle mukayesesi neticesinde elde edilen bilgi yanlış değerlendirmeye sebep olabilecek kadar değişiklik göstermektedir. Aynı genetik orijinli fakat farklı bölgelerde yaşayan gruplar için tesbit edilen değerlerin bile büyük farklılıklar göstermesi referans değerlerin mümkün olduğu kadar dar sınırlar içerisinde yapılmasını gerektirmektedir. Meseleye bu açıdan bakıldığında bu çalışmada elde edilen sonuçların önemi daha da artmaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara ait ortalama değerler literatürdekilerle mukayese edildiğinde şu tablo ortaya çıkmaktadır.

Kadınlar için elde edilen ortalama hemoglobin değerleri ($x = 13,4 \mp 0,9$) erkekler için ($x = 14,4 \pm 1,2$) bulunandan daha düşüktür. Gerek kadın erkek arasındaki bu fark gerekse sonuçların diğer ülkelerin değerlerinden düşük oluşu literatürle uyum içindedir.

Total protein için bulunan değer ($x = 6,6 \pm 0,7$) literatürde verilen ($7,0 \pm 4,2$) değeri ile karşılaştırıldığında ülkemize ait değer daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum muhtemelen beslenme farkından ileri gelmektedir (2,27,47). 492 kişilik bir kadın grubu ile yapılan çalışmadan elde edilen serum kreatinin değeri ($x = 1,1 \pm 0,3$) tür. 480 kişilik erkek grubu için bulunan değer ise ($x = 1,2 \pm 0,3$) tür. değerler literatürde cinsiyet ayırımı yapılmaksızın verilen ($x = 0,99 \pm 0,055$) değerinden biraz daha yüksektir (27).

Glukoz için verilen ortalama değerler analiz metoduna göre büyük farklılıklar göstermektedir. 2835 kişilik bir grupta tesbit ettiğimiz ortalama değer ($x = 99,9 \pm 12,5$) olup literatürde bildirilenlerden farklı değildir (40,45). Benzer bir durum üre ile yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. 920 kişi üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen ortalama üre değeri ($x = 30,4 \pm 7,8$) literatürde verilen ($x = 30,12 \pm 1,08$) de-

ğerine çok yakındır. 823 kadından elde edilen ürik asit değerleri ortalaması ($x = 5,3 \pm 1,4$) literatürde kadın erkek ayırımı yapılmadan verilen ($x = 6,49 \pm 0,12$) den daha düşük bulunmuştur (2,27,45). Buna karşılık 866 erkekte elde edilen ortalama serum ürik asit seviyesi ($x = 6,3 \pm 1,4$) ise literatürde verilenlerle büyük bir uygunluk göstermektedir (2,27,39,45).

470 kişinin ortalama serum albümin seviyesi ($x = 3,4 \pm 0,4$) literatürde verilen değerler ile karşılaştırıldığında biraz düşük olduğu görülmektedir. Bu konuda literatürde verilen sınır değerleri (3,5-5,5 gr/100 ml dir). Buna karşılık 490 kişiye ait ortalama globülin değeri ($x = 2,9 \pm 0,7$) literatürde verilen referans değerlerin (1,5-3,0 gr/100 ml) üst sınırına yakındır. 763 ve 903 erkekte alınan serum numuneleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen ortalama serum kolesterol değerleri arasında önemli bir fark görülmemiştir. Bu değerler kadınlar için ($x = 222,6 \pm 42,1$) ve erkekler için ($x = 224,4 \pm 44,9$) olarak tesbit edilmiştir. Erkek ve kadınlara ait değerlerin birbirine yakın oluşu literatür ile de uygunluk göstermektedir. Buna karşılık bu değerler literatürde verilen ($x = 266,02 \pm 5,02$) değerinden daha düşüktür. Gözlenen bu önemli farkın sebeplerinin araştırılması gerekir.

Total lipit için 1842 kişilik bir gruptan elde edilen ($x = 729,7 \pm 158,8$) lik ortalama değer (450-1000 mg/100 ml) olarak verilen referans bölgenin sınırları içerisinde dir. Bu değer literatürde verilen ortalama değerlere yakındır (41).

Serum kalsiyum ($x = 7,69 \pm 2,4$) ve fosat ($x = 4,2 \pm 0,8$) değerleri literatürde verilenler ile yakınlık göstermektedir (40).

GOT, GPT, alkali ve asit fosfataz aktivitelere ait ortalama değerler de literatürde verilenlere yakındır (42,44).

Bütün bu değerlendirmelerde görüldüğü gibi, çeşitli parametreler için tesbit ettiğimiz ortalama değerlerin bir kısmı literatürde yabancı toplumlar için bulunanlarla anlamlı bir fark göstermemesine rağmen, bazı parametrelerin ortalama değerleri arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Meselâ ortalama protein, albümin ve total kolesterol seviyesi Amerikanın San Fransisko şehrinde tesbit edilen değerlerden daha düşüktür (27). Bu durum büyük bir ihtimalle beslenme şeklinden kaynaklanmaktadır. Çünkü total protein, albümin ve kolesterolün serumdaki seviyelerinin diyetle büyük ölçüde bağlı olduğu bilinen bir husustur (43,46,47).

Bu çalışmada tesbit edilen bazı serum parametrelerinin ortalama değerleri kullanılan metotların aynı olması şartıyla yapılan rutin la-

boratuvar analizlerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu suretle bu çalışma biyokimyasal analizlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde ülkemizde mevcut bir boşluğu dolduracaktır.

ÖZET

Bu çalışmada, sayıları Tablo 1 de verilen sağlıklı kişilerden serum numuneleri alınarak analiz edilmiş ve hemoglobin, total lipid, total protein, kreatinin, glukoz, üre, ürik asit, albumin, globulin, kolesterol, kalsiyum ve fosfat seviyeleri ile serum GOT, GPT, ALP ve Asit Fosfataz aktiviteleri tayin edilmiştir. Her bir serum parametresi için istatistiksel analiz yapılarak toplumumuz için ortalama değerler ve referans değerler bölgesi belirlenmiştir. Ayrıca, elde edilen sonuçlar başka toplumları esas alarak tesbit edilmiş olan ortalama değerler ve referans değerler bölgeleri ile mukayese edilmiştir.

SUMMARY

The Establishment of Biochemical Reference Values of Serum Parameters in Turkish Community

In this study, the sera obtained from people with good health (the numbers are given in Table 1) were analysed and haemoglobin and serum concentrations of total lipids, total protein, creatinine, glucose, urea, uric acid, albumin, globulin, cholesterol, calcium and phosphate and GOT, GPT, ALP and Acid Phosphatase activities were determined. Performing statistical analyses, the mean values and reference ranges for each parameter were established. In addition, the results obtained were compared to those established for some other populations.

KAYNAKLAR

1. Breuer, H., Schneider, H. Th. : Praktikum der klinischen Chemie und Haematologie, Bonn, 1981.
2. Richterich, R. : Klinische Chemie, S. Karger Verlag, Basel, 1978.
3. Aebi, H. : Einführung in die praktische Biochemie, S. Karger Verlag, Basel 1982.
4. Rick, W. : Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer, Berlin, 1977.
5. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Eine Dokumentation, 1979.
6. Löhner, L. : Über Individualstoffe und biochemische Individualspezifität, Pflügers Arch. Ges. Physiol. 198, 490, 1923.

7. Williams, R. : Biochemical Individuality, John Wiley-Sons, New York, N.Y., 1956.
8. Williams, G.Z., et al. : Biological and analytical components of variation in long terms studies of serum constituents in normal subjects. *Clin. Chem.* 16, 1016, 1022, 1028, 1970.
9. Young, D.S., et al : Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. *Clin. Chem.* 17. 403, 1971.
10. Statland, B.E., Wirkel, P., and Bokelund H : Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents (1), *Clin. Chem.* 19, 1374, 1973.
11. Statland, B.E., Wirkel, P : Variations of cholesterol and total lipid concentrations in sera of healthy young men. *Am. J. Clin. Pathol.* 66. 935, 1976.
12. Statland, B.E., Bokelund, H., and Winkel, P. : Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. *Clin. Chem.* 20, 1513, 1974.
13. Caraway, W.T. : Chemical and diagnostic specificity of laboratory tests. *Am. J. Clin. Pathol.* 37, 445, 1962.
14. Gochman, N., and Givelber, H. : Automated simultaneous microdetermination of calcium and magnesium by atomic absorption. *Clin. Chem.* 16, 229, 1970.
15. Harris, E.K., and DeMets, D.L. : Estimation of normal ranges and cumulative proportions by transforming observed distributions to Gaussian form. *Clin. Chem.* 18, 605, 1972.
16. Harris, E.K. : Effects of intra-and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin. Chem.* 20, 1535, 1974.
17. Pickup, J.F., Harris, E.K., Kearns, M., and Brown, S. : Intraindividual variation of some serum constituents and its relevance to population-based reference ranges. *Clin. Chem.* 23, 842, 1977.
18. Dybkaer, R., and Grasbeck, R., Theory of reference values. (Editorial.) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 32, 1-7, 1973.
20. Merck, E. : *Klinisches Labor*, Darmstadt, 1970.
21. Galen, R.S. : The normal range, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 101, 561-5, 1977.
22. Grannis, F.G., Lott, J.A. : A Technique for determining the probability of abnormality, *Clin. Chem.* 24/4 640-651, 1978.
23. Guavin, P. et al : Reference values applicable to 12 serum parameters : studie carried out on an active population of the Quebec area, *Union. Med. Can.* 105 (11) 1714-7, 1976.
24. Haschen, R.J. : *Enzymdiagnostik*, Gustav Fischer Verlag, 1970.
25. Buddecke, E. : *Pathobiochemie*, Walter de Gruyter Co. Berlin, 1983.
26. Bauer, R. : *Humangenetik Klinische Biochemie*, Walter de Gruyter Co. Berlin, 1978.
27. Williams, G.Z., Widdowson, G.M., and Penton, J. : Individual character of variation in time-series studies of healthy people (II). Differences in values for

- clinical chemical analytes in serum among demographic groups, by age and sex, *Clin. Chem.* 24/2, 313-320, 1978.
28. Sahli, H. : *Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden für Studierende und praktische Aerzte*, Leipzig. Wien : Deuticke, 1894.
 29. Gentzkow, C.J. : An accurate method for determination of blood urea nitrogen by direct nesslerisation, *J. Biol. Chem.* 143 : 531, 1942.
 30. Henry, R.J., Sobel, C. and Kim, J. : A modified carbonate phosphotungstate method for determination of uric acid and comparison with the spectrophotometric uricase method, *Am. J. Clin. Path.* 28 : 152, 1957.
 31. Jauk, F. : *Kurze Laboratoriumdiagnostik*, Urban Schwarzenber, München, 1974.
 32. Rapoport, S.M., Raderecht, H.J. : *Physiologisch chemisches Parktikum*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1972.
 33. Burke, W., Diamondstone, B.I., Velapoldi, R.A., and Menis, O. : Mechanisms of the Liebermann Burchard and Zak color reactions for cholesterol. *Clin. Chem.* 20, 794, 1974.
 34. Weichselbaum, C.T. : An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma, *Am. J. Clin. Path.* 16 : 40, 1946.
 35. Annino, J.S. : *Clinical Chemistry*, Little Brown and Co. Boston, 1960.
 36. Reitman, S., Frankel, S. : *J. Clin. Path.* 28, 56, 1957.
 37. King, E.J. and Armstrong, A.R. : A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Can. med. Ass. J.* 31, 376, 1934.
 38. Paschen, K. : *Die Bestimmung des Calciums und seiner fraktionen im Serum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
 39. Eastham, R.D., Peheim, E. Colombo, J.P. : *Interpretation Klinischchemischer Laborresultate*, S. Karger Verlag Basel, 1981.
 40. Mager, M. and Farase, G. : What is true blood glucose, *Techn. Bull. Regist. Med. Tech.* 35, 104, 1968.
 41. Rifkind, B.M., Segal, D. : Lipid research clinics program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia, *Jama*, 250, 1869-1872, 1983.
 42. Henry, R.J., Chiamori, N., Golub, O.J. : Revised spectrophotometric methods for the determination of fGOT, GPT and LDH. *Am. J. Clin. Pathol.* 34, 381, 1960.
 43. National Cholesterol Education Program Report of the expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol. in adults draft, Bethesda MD, NIH, 1987.
 44. Weber, II., Wegmann, T. : *Atlas der klinischen Enzymologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
 45. Thiele, H.J. : *Klinische Chemie*, VEB, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1975.
 46. Laurenzi, M., Maicini, M. : Plasma lipids in elderly men and women, *European Heart Journal*, 9. Supp. D. 69-74, 1988.
 47. Zöllner, N. : Auswirkungen des Ernährungszustandes; in Lang, Rick und Roka, *Optimierung der Diagnostik*. Springer, Berlin, 1973.