

Referans Aralıklar ve Karar Sınırları

Dr. Ahmet ığlı



Referans aralık nedir ?

- Hasta sağlığı yönetiminde hastanın analiz sonuçları sağlıklı insanların verileri ile karşılaştırılır. Klinik laboratuvar verileri için normal değerler referans aralıktır*.
- Terminolojik olarak “normal değer” veya “normal aralık” ifadelerinin kullanımı yeterli bulunmamış, bunun yerine 1980’lerde uygulamaya konulan “sağlıklı insanlardan elde edilen referans değerler”, “sağlıkla alakalı referans değerler”, “sağlığa ait referans aralık” veya **“referans aralık”** terimleri kullanılmaktadır**.

*Solberg He, Grasbeck R. Reference values. *Adv Clin Chem* 1989;27:1-79.

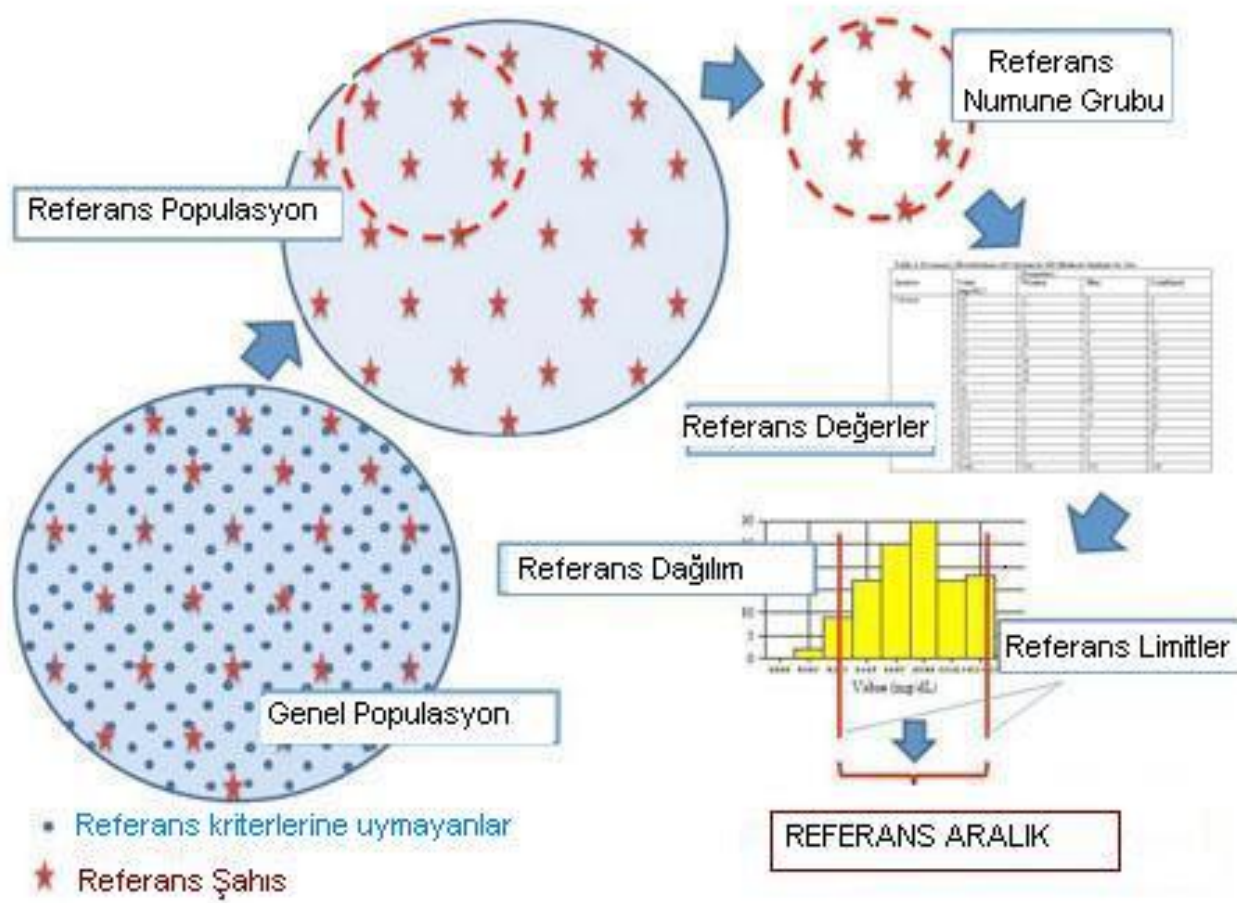
**Grasbeck R, Alström T, Eds. *Reference values in laboratory medicine: the current state of the art*. Chichester, England: John Wiley, 1981.

Referans aralık

- Referans şahısların oluşturduğu referans popülasyonu içinde bir referans numune grubu belirlenerek uygun bir istatistiksel yöntem ile bu grubun referans değerleri dağılımı ve referans limitleri belirlenir, alt ve üst limitler olarak belirlenen değerler referans aralıktır*.
- Referans şahıs iyi belirlenmiş kriterler temelinde referans aralık çalışması için seçilen şahıstır. Referans popülasyon referans şahısların meydana getirdiği gruptur. Referans numune grubu referans popülasyonu temsili için seçilen yeterli sayıdaki referans şahıs olarak tanımlanır. Referans değer referans numune grubuna ait bir referans şahısta belli bir analitin ölçülmesi yoluyla elde edilen test sonucu veya değeridir. Elde edilen referans aralık genel popülasyonun bir niteliği olarak kabul edilir ve bu genelleme hasta laboratuvar sonuçlarının beraberinde kıyas olarak kullanılır**.

* Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce, and Steven C. Kazmierczak, *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*, 4th ed. St. Louis, MO.

** Solberg He, Grasbeck R. Reference values. *Adv Clin Chem* 1989;27:1-79.



Şekil : Referans populasyonu, referans numune grubu, referans değerler, referans dağılımı, referans limitleri ve referans aralık kavramları.

* Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce, and Steven C. Kazmierczak, *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*, 4th ed.

Referans aralıkların belirlenmesinde istatistik yöntemleri

- Referans aralık limitlerinin belirlenmesinde 3 farklı istatistikî yöntem mevcuttur. Parametrik, parametrik olmayan ve robust yöntemlerle direk referans aralık tesbiti yapılmaktadır (48).
- Referans aralık çoğunlukla alt ve üst limit olmak üzere iki limitten oluşur. Bu limitler referans değer dağılımının genellikle belli bir yüzdesi olan merkezi % 95'ine tekabül eder. Alt ve üst uçlardaki % 2,5 çıkarılarak hesaplanır. Yani çoğu analitlerde bu oran % 2,5 persentil ile % 97,5 persentil arasındadır. (17)

Her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi gereksinimi

Referans aralık doğru ve güvenilir olmalı, analiz sonuçlarıyla verilmelidir. Analiz sonuçlarına etkileyen faktörler farklı olduğu için her laboratuvar kendi referans aralıklarını önceden belirlemiş olmalıdır. Çünkü referans aralıkları standart rakamlar değildir.

Örnek: 525 laboratuvarın katıldığı bir çalışmada kalsiyum için alt referans aralık limitinin 8,3 mg/dl ile 8,8 mg/dl arasında değiştiği gözlenmiştir*. Yani her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi gereklidir.

* *Howanitz PJ, Cembrowski GS. Postanalytical quality improvement: a College of American Pathologists Q-Probes study of elevated calcium results in 525 institutions. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:504–510*

Referans aralığının belirlenmesinde Numune alma zamanının önemi

- Yeterli denek sayısı alınır.
- Yaş ve cinsiyet esas alınarak alt gruplar oluşturulur.
- Veriler uygun istatistik yöntemle değerlendirilir.
- Preamanalitik ve analitik evre standardizasyonu sağlanır.
- Preamanalitik değişkenler arasında en sık gördüğümüz değişken **numune alma zamanıdır***.
- Sağlıklı bir şahısdan farklı zamanlarda alınan numune analizlerinde biyolojik varyasyon, preanalitik varyasyon ve analitik varyasyon birçok analite ait ölçüm sonuçları farklı olabilmektedir. Bu üç varyasyon hemen hemen bütün analizler için geçerlidir**.

* *Esther Jensen, Ole Blaabjerg¹, Per Hyltoft Petersen, Laszlo Hegedu. Sampling time is important but may be overlooked in establishment and use of thyroid-stimulating hormone reference intervals. Clinical Chemistry 2007;53:No:2.*

** *Valenstein P. Quality management in clinical laboratories: promoting patient safety through risk reduction and continuous improvement. Chicago, Ill: College of American Pathologists; 2005:99–104.*

Preanalitik faktörler

1. Hastanın Hazırlanması

- Açlık veya tokluk durumu
- İlaç kullanımı
- Fiziksel aktivite
- Önceki diyetleri
- Stres
- Numune alınmadan önce istirahat

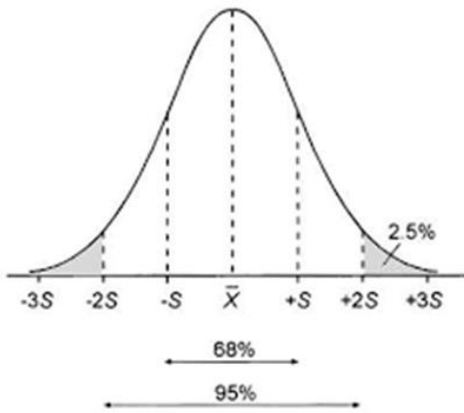
2. Numunenin Alınması

- Günün zamanı
- Postür
- Numune tipi
- Numune alım yerin hazırlanması
- Ekipman ve teknik

3. Numunenin İşlenmesi

- Transport
- Pıhtılaşma
- Serum veya plazmanın ayrılması
- Numunenin muhafazası

4. Analize hazır hale getirilmesi



Gaussian dağılım*

Referans aralıkların belirlenmesinde dağılımın normal çan eğrisi şeklinde olup olmadığına bakılır (Gaussian dağılım).

- Verilerin Gaussian dağılıma uygun olup olmadığını gösteren istatistik testler vardır. Bu testler üç kısımda incelenmektedir.
- Grafiki prosedür, katsayı temelli testler, şekil farklılığı temelindeki testler olmak üzere üç kısımdır.
- IFCC tarafından tavsiye edilen test
 - Kolmogorov-Smirnov,
 - Cramer-von Mises ve
 - Anderson Darling testleridir.

Bu testler teorik dağılım ile gözlenen dağılım arasında şekil farklılıklarını açıklayan testlerdir (49).

Dağılımın Gaussian olmadığını tesbit ederlerse ilk aşamada yapılacak şey referans verisini dönüştürmektir (transformasyon). Sonra referans aralıklar hesaplanır. (20,49)

*<http://www.fao.org/docrep/w7295e/w7295e08.htm>

Referens aralık çeşitleri

Bir analizin Labratuvarda kullanılan referens aralıklarını şu yöntemlerle belirleyip kullanılabilir:

1. Kişisel referens aralıkları*
2. Doğrudan yöntemle belirlenen referens aralıklar
3. İndirekt yöntemle belirlenen referens aralıklar
4. Kitaplardaki referens aralıkları
5. Kit prospektüsünde verilen referens aralıkları

*

Valenstein P. Quality management in clinical laboratories: promoting patient safety through risk reduction and continuous improvement. Chicago, Ill: College of American Pathologists; 2005:99–104.

Kişisel referans aralıkları

- Sağlıklı bir şahısdan farklı zamanlarda alınan numune analizlerinde birçok analite ait ölçüm sonuçları farklı olabilmektedir. Bu farklılığın sebepleri analitik bir hata olmadığı müddetce biyolojik varyasyon, preanalitik varyasyon ve analitik varyasyondur. Bu üç varyasyon hemen bütün analitler için geçerlidir.
- Bununla beraber bir analitin belli insanlardaki varyasyonu ile başka insanlardaki varyasyonu da farklı olabilmektedir.
- Bir kişinin her verdiği numunelerin analiz sonuçları kaydedilir. Ayrıca yılda bir veya altı ayda bir yaptırılan chek-up kayıtları düzenli olarak kaydedilir, bunlardan kişisel referans aralıkları belirlenebilir.

Kişisel referans aralıkları

- Bir şahısdan elde edilen referans değerlerin dağılımı popülasyona ait referans değer dağılımından istikrarlı olarak merkeze daha yakındır*.
- Belli bir şahıs için kendi referans aralığına göre anormal denilebilecek bir test sonucu popülasyon referans aralığına göre normal anlamına gelebilir.
- Belli bir analit için kişisel biyolojik varyasyonunu kişiler arası biyolojik varyasyonuna oranlanır ve R olarak kısaltılan bu oran 1,4'den büyükse popülasyon temelli referans aralığının uygundur**. R değeri 1,4'ten küçükse popülasyon temelli referans aralıklarının kullanılması uygun değildir.

Doğrudan yöntemle referans aralıklarının belirlenmesi

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI; The Clinical and Laboratory Standards Institute) referans aralıklarının doğrudan yöntemle belirlenmesini önermektedir*. Belli sayıda sağlıklı insan kanı alınarak analiz yapılması ve sonuçların uygun istatistik yöntem kullanılarak referans aralık belirlenmesi sağlanır**.

Doğrudan referans aralığı çalışmasında iki önemli sorun vardır: Referans kişilerin belirlenmesindeki sorunlar ve maliyetin yüksekliği.

* Wayne, PA. *How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline—second edition: Clinical And Laboratory Standards Institute; 2000. NCCLS document C28-A2.*

* * Solberg HE. *International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology, Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation 1986 on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:337–42. Clin Chim Acta 1987;165:111–8. Labmedica 1987;4:27–31. Ann Biol Clin 1987;45:237–41.*

a priori veya a posteriori yaklaşımlar

- Direkt örnekleme sağlıklı deneklerin seçimine bağlı olarak a priori veya a posteriori şeklinde olabileceği gibi random ve/ veya random olmayan şeklinde de olması mümkündür.
- A priori yaklaşımda referans aralık çalışmasını kabul kriterleri önce belirlenir ve sonra bu kriterlere göre denekler seçilir.
- A posteriori yaklaşımda ise denekler hakkında hem analiz sonuçları hem de bilgi mevcut olduğu durumlarda kabul kriterlerini karşılayanların çalışmaya dahil edildiği yaklaşımdır.

Direkt yöntemde referans aralık için nonrandom kişilerin seçilmesi

- Referans aralık çalışmalarında çoğunlukla nonrandom şekilde referans şahıslar seçilmektedir. Buna göre bir popülasyondaki insanların hepsi çalışma için eşit seçilme şansına sahip olmayacaktır.
- Bu tür çalışmalarda referans şahıs olarak kan veren insanlar, bir fabrikada çalışanlar, hastane personeli, tıp öğrencisi, hastane verileri kullanılırsa ortaya çıkan referans aralıklar hatalı olabilecektir .
- Bu nedenle referans şahıslar randomize yöntemle belirlenmez, seçilir.

Referans aralıklarının direkt yöntemle tesbit edilmesine dair protokol

1	Literatüre başvurulur ve analite ait biyolojik varyasyon ve analitik interferanslar belirlenir.
2	Seçim kriterleri veya dışlama kriterleri ve alt gruplandırma kriterleri belirlenir ve muhtemel referans şahısların seçiminde bu kriterlere göre anket hazırlanır.
3	Uygun sağlık değerlendirmeleri ve ankete göre muhtemel referans şahıslar kategorize edilir
4	Sağlıklı olmadığı düşünülen ve dışlama kriterlerine uygun olmayan şahıslar referans numune grubuna alınmazlar
5	Uygun olan referans şahıslar seçilir.
6	Analite ait numune toplanmasında özel bir şart olup olmadığına bakılır ve rutin hasta numuneleri gibi çalışılacak şekilde referans şahıslardan numune alımına hazırlanmaları istenilir
7	Uygun şekilde numuneler alınır ve rutin hasta çalışmalarına benzer olacak şekilde numuneler işlenir
8	İlgili analitik metodla numuneler analiz edilir ve referans değerler belirlenir.
9	Referans değer verisi gözlenir ve histogram hazırlanır.
10	Dağılım bimodal veya polimodal dağılım olmamalıdır. Veri hataları ve uç değerler ayıklanır,
11	Belli bir istatistiki yöntemle referans değerler analiz edilir ve referans limit ve referans aralık belirlenir. Bu belirlemede alt gruplandırma gerekiyorsa her bir alt grup için farklı bir referans limit ve aralığın tesbiti gereklidir.
12	Bütün aşama ve prosedürler kaydedilir.

Direkt yöntemde referans aralık için seçilecek kişilerin çalışmaya alınması

Referans şahıslar belirlenmeden önce sağlıklılık için kabul veya dışlama kriterleri oluşturulmalıdır. Bu kriterler hangi şahısların referans grupta olacağını gösterir.

Kabul kriterleri (veya dışlama kriterleri) açık olarak belirtilmelidir.

Kabul kriterleri veya dışlama kriterleri haricinde deneklerin tıbbi muayane ve laboratuvar testlerinin yapılması şart değildir. Fakat bu değerlendirmelerin yapılması referans aralığın güvenilirliğini daha da arttıracaktır.

Referans şahıs
seçiminde
kullanılan
kabul veya dışlama
kriterlerinden
bazıları

İlaç kullanımı

Hamilelik

Açlık veya tokluk

Obezite

Alkol kullanımı

Laktasyon

Sigara

Genetik faktörler

Anormal kan basıncı

Ameliyat

Kan verme ve yakın
zamanlı transfüzyon

Yakın zamanda geçirilmiş
hastalık

Hastane kayıtları

Yaşlılık.

Doğrudan yöntemle referans aralıklarının belirlenmesi

- Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) en az 120 referans değer şartı vardır. Ayrıca parametrik olmayan yöntem önermektedir.
- Parametrik olmayan metod için gerekli referans şahıs sayısı Lott ve arkadaşlarına göre % 99 güven limiti için 198'dir. Referans değerlerin dağılımında sola veya sağa çarpıklık varsa daha fazla referans değere ihtiyaç vardır.
- Ayrıca referans dağılım sonrası yaş ve/veya cinsiyete göre alt gruplandırma ve referans aralık gerekiyorsa her bir alt grup için de bu sayıya ulaşılması şarttır.
- Gözlem sayısı ne kadar artarsa istatistiki tahminin daha doğru olacağı muhakkaktır.

Robust tekniđi kullanarak Referans aralık tesbiti

- Referans aralık tesbiti için diğer istatistikî yöntem robust tekniğidir. Kelime olarak “sağlam”, “güçlü” anlamına gelen bu teknik ile referans şahıs sayısı 20 olduğuunda bile referans aralık tesbiti mümkündür.
- Ne Gaussian dağılım şartı ne de 120 adet denek şartı yoktur. Bu teknik ilk defa Horn ve arkadaşlarınca bulunmuştur. Populasyon ortalama veya ortanca değeri lokasyonu için robust tahminleriyle referans aralık hesaplanır.

Doğrudan yöntemle referans aralıklarının belirlenmesinde uç değerler

- Direkt referans aralık tesbitinde referans değerler elde edildikten sonra ve uygun istatistiki metodu kullanmadan önce referans verilerdeki uç değerlerin belirlenmesi ve değerlendirilmesi ve gerekirse ayrıştırılması gerekir.
- Uç değer prenatalitik veya analitik aşamadaki bir hata sonucu oluşabilen yanlış veya uygunsuz gözlem değerleridir. Böyle değerler silinmeden önce değerlendirilmelidir. Muhtemel uç değerlerin tesbitinde verinin histogramının inspeksiyonu güvenli bir metoddur. Görsel inspeksiyon dağılımın çarpık olması durumunda yanlış pozitif uç değerler tesbit edebilmektedir. Uç değerleri tesbit eden çok sayıda istatistiki test mevcuttur.

Uç değer belirleme yöntemleri

1. Dixon Q testi
2. İnterkuartil aralık (IQR)
(Çeyrek değerler genişlięi)
3. Chauvenet kriterleridir

Dixon Q testi

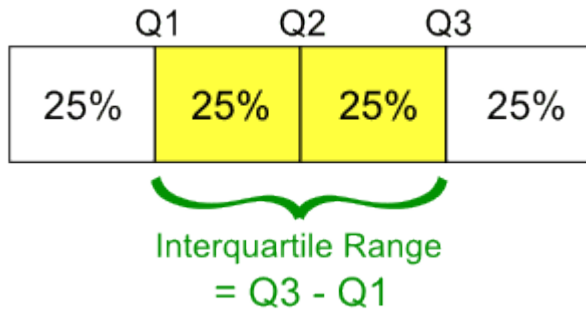
- Bu testte D/R oranı uç değer tanımı için kullanılmaktadır. D uç değer olduğu düşünülen en büyük veya en küçük gözlem ile bu değere en yakın gözlem arasındaki farka işaret ederken R ise bütün gözlem değerlerinin aralığı anlamına gelmektedir. Reed, Henry ve Mason D/R oranı için $1/3$ 'lük bir cutoff değerini tavsiye etmektedir. Buna göre D değeri R değerinin $1/3$ 'ünden daha büyükse uç değer olduğu düşünülen bu gözlem silinir.

Chauvenet kriterleri

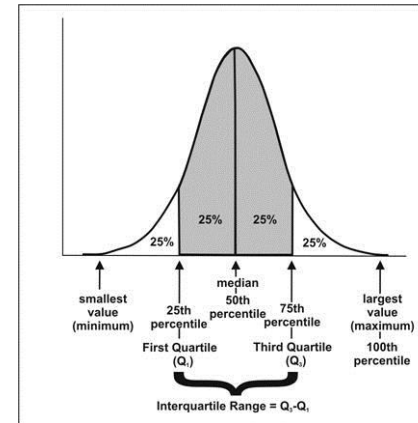
- Bir değerin olma ihtimali $1/2N$ 'den daha küçükse o değer bir uç değerdir. N veri havuzundaki ölçümlerin sayısına tekabül eder .

İnterkuartil aralık (IQR)

Q1 ve Q3 arasındaki aralık hesaplanır. Bu aralığa interkuartil aralık (IQR) denir. Q1'den $1,5 \times \text{IQR}$ çıkarıldığında elde edilen limit verinin alt kısmı için uç değer sınırıdır. Bu değer altında kalanlar uç değer olarak değerlendirilirler. Q3'e $1,5 \times \text{IQR}$ eklendiğinde elde edilen değer verinin üst kısmı için uç değer sınırıdır. Bu değer üstünde kalanlar yine uç değer olarak değerlendirilirler .



mathsisfun.com/data/quartile



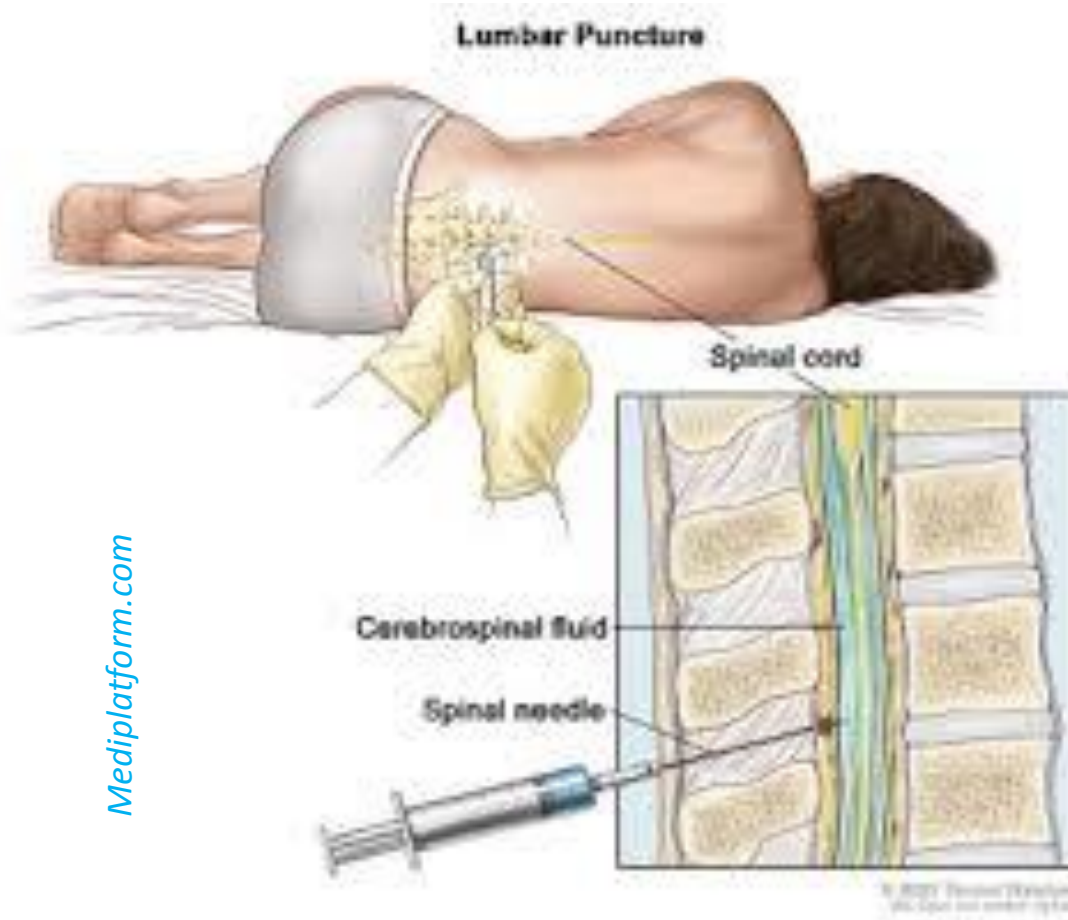
cdc.gov/opphss/csels/dsepd/SS1978/Lesson2

İndirekt yöntem gereksinimi

- Pediyatrik ve geriyatrik hasta olmayan referans şahısların bulmak zor olabileceğinden bu yaşlara ait referans aralıklar için yeterli sayıya ulaşamayabilir . Bu yüzden bu gruplar için indirek örnekleme veya referans aralık transferi düşünülmelidir.
- İndirekt örneklemelemlerle yapılan dolaylı yöntemler ise doğrudan yöntemlerin tamamlayıcılarıdır.
- **İndirekt örnekleme için kaynak laboratuvar bilgi sisteminde depolanan hasta sonuçlarıdır.** Bu verilerdeki çoğu hasta sonucunun “normal” kabul edilmesi varsayımı ile referans aralık tesbit edilir.

Özellikle indirekt yöntem •

Özellikle pediatrik ve geriyatrik hastalara ait referans aralıklar ve **beyin omurilik sıvısı, aspirasyonlar** gibi bazı numune tipleri, 24 saatlik idrar testlerine yönelik referans aralıkların tesbiti çok zordur . Bunlarda hastane kayıtları incelenerek **indirek yöntemle** referans aralıkların belirlenir.



Laboratuvar bilgi sistemi

- Laboratuvar bilgi sistemi yoksa indirek yöntemle referens aralık belirlemek olanaksızdır.



Referans aralıkların indirekt yöntemle tesbit edilmesine dair protokol

1	Laboratuvar bilgi sisteminden uygun bir istatistik programına referans verisi transferi yapılır.
2	Aynı hastanın tekrar eden test sonuçları silinir ve tek kayıt esas alınır. Uç değerler ayıklanır.
3	Yaş, cinsiyet ve numune alma zamanına göre alt gruplandırma yapılır.
4	Alt grup verilerinin grafiki dağılımlarına bakılır.
5	Grafik dağılımlarına göre uygun istatistiki yöntemler seçilir.
6	Alt gruplandırma gerekiyorsa ilgili kritere göre alt gruplandırma yapılır
7	Tahmin edilen dağılıma bakılır ve referans limitler 2,5 ve 97,5 persentil değerleri şeklinde belirlenir.

İndirek yöntemde referans verisinin seçiminde etkili olan bazı faktörler

Referans verisinin süresi ve sayısı

Referans verisinin elde edildiği klinik veya hasta grubu

Referans verisinin alındığı laboratuvarlar veya hastaneler

Referans verisi alınacak analitler

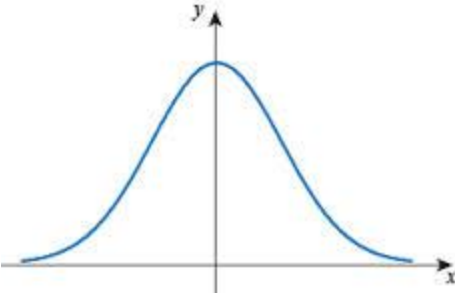
Referans verinin alındığı hasta grubu (Örnek: Pediatrik hasta grubu)

Hastaların numunelerinin alındığı tarih veya zaman

Referans verisi elde edilen hasta sayısı

Referans verisinin seçimi

- İndirek referans aralık tesbitinin en önemli aşamasıdır. Çoğunlukla bu aşama referans aralığın tesbitinde belirleyicidir. Genellikle 6 ay veya 1 sene gibi belli bir sürede analite göre değişen belli kliniklerin istemleri dışlanarak referans verisi elde edilir. Bazı çalışmalar birden fazla farklı referans verisi sunmaktadır . Bazı çalışmalarda aynı anda birçok bölgesel laboratuvar iştirak etmektedir .

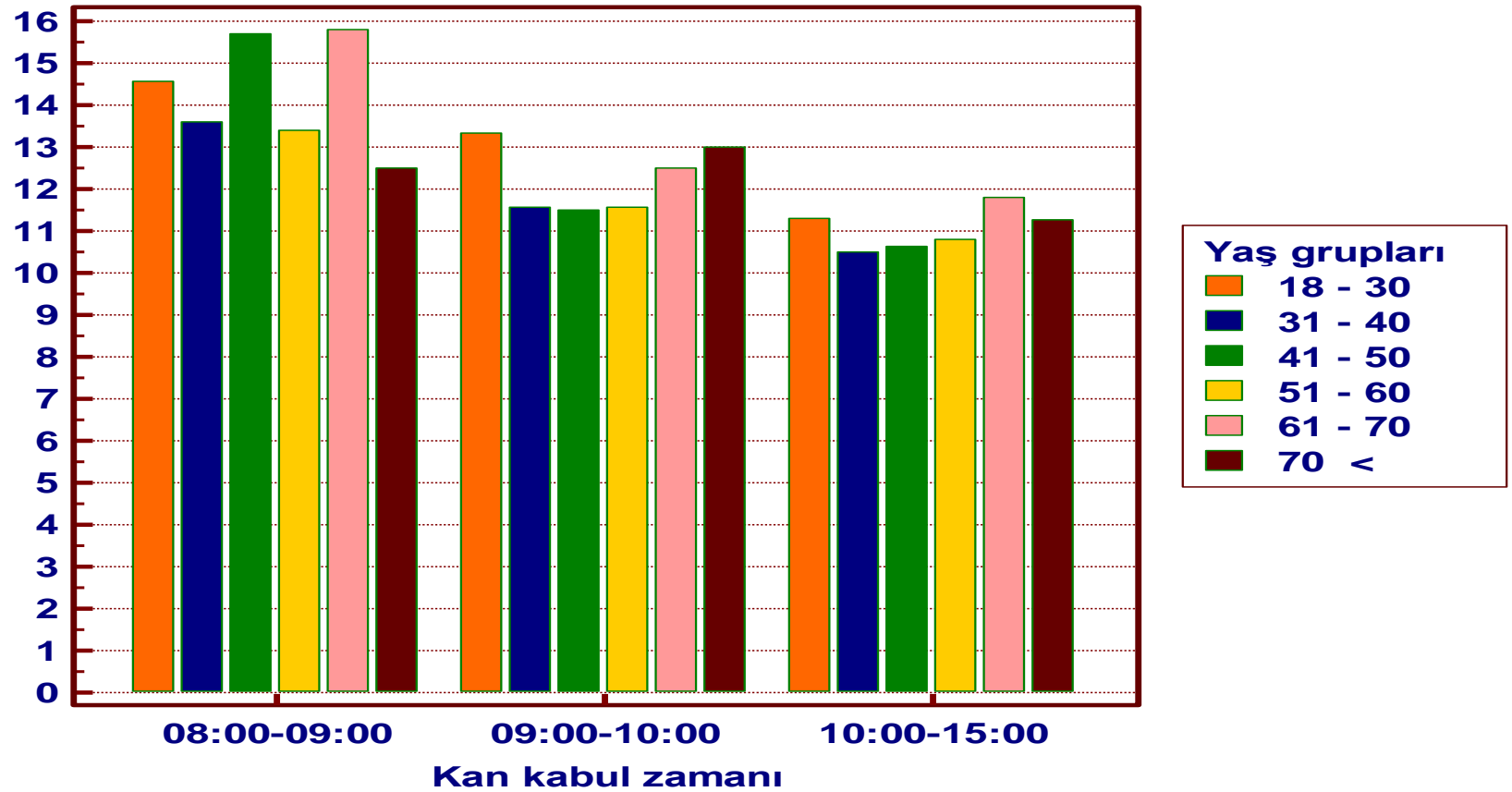


İndirekt Yöntemle

Referens Aralıkların belirlenmesi

- Hekim hastayı muayene edip gerekli analizleri hastanenin bilgi sistemi üzerinde işaretledikten sonra özellikle döngüsel varyasyon gösteren testler için tüp veya numune kabına yapıştırılan etiketteki kayıt numune alma zamanı olarak kabul edilir. Etiketledikten sonra numune alıncaya kadar geçen zaman dikkate alınmaz. İstatistik yaparken numune alma zaman aralığı olarak 08.00-10.00 arası, 10.00-12.00 arası, 12.00-15.00 arası kümeler oluşturularak çalışılır. Veri yeterli olursa her saat aralıkları için grupları oluşturmak daha idealdir.

Örnek: Erkeklerde serum total kortizol düzeylerinin farklı yaş alt gruplarında numune kabul zamanları arasındaki anlamlı farklılık



Örnek: Serum total kortizol düzeyi ($\mu\text{g/dL}$) belirlenen kişi sayısı ve ortanca değerleriyle birlikte cinsiyet, numune kabul saatleri ve yaş grupları arasında karşılaştırmalar ve ilgili p değerleri.

Total kortizol (µg/dL)		Saatler							Saatler arası karşılaştırmalar	
Yaş grupları		08:00-09:00 (1)	09:00-10:00 (2)	10:00-11:00 (3)	11:00-12:00 (4)	12:00-13:00 (5)	13:00-14:00 (6)	14:00-15:00 (7)	Erkek	Bayan
18-30 (a)	E	15 (38)	13 (88)	12 (80)	11 (66)	11 (16)	11 (13)	15 (10)	1.2#3.4 ***	1#2.3.4.5.6.7 2#3.4.6 ***
	B	14 (91)	11 (281)	10 (291)	10 (222)	10 (86)	10 (27)	10 (23)		
	p		***	***				*		
31-40 (b)	E	13 (33)	13 (51)	10 (42)	12 (38)	10 (8)	13 (6)	13 (4)		1#2.3.4.5 2#3.4,4#7 ***
	B	13 (74)	10 (176)	9 (183)	8 (114)	9 (33)	9 (7)	11 (16)		
	p		*	**	**					
41-50 (c)	E	16 (29)	12 (33)	11 (33)	9 (26)	9 (41)	9 (10)	13 (4)	1#2.3.4 ***	1#2.3.4.5 2#4 ***
	B	12 (64)	10 (160)	9 (136)	8 (86)			8 (11)		
	p	**								
51-60 (d)	E	13 (11)	12 (34)	11 (34)	11 (15)	(26) 8	9 (6)	9 (9)		1#2.3.4.5.7 2#4 ***
	B	13 (33)	10 (105)	10 (76)	9 (67)					
	p			*						
61-70 (e)	E	16 (8)	13 (13)	12 (20)	11 (7)	8 (7)	--	--		2#3 **
	B	12 (20)	12 (36)	11 (28)	9 (22)					
	p	*								
70 < (f)	E	--	13 (7)	9 (7)	11 (8)	7 (5)	--	--		2#4 *
	B		12 (11)	9 (11)	7 (9)					
	p									
Yaş grupları arasında karşılaştırmalar	E		a#b.c *							
	p									
	B		b.c#a.e.f ***							
	p									

Böyle bir çalışma ancak indirek yöntemle mümkün.

Hangi yöntem tercih ediliyor ?

- ABD'de 2007 yılında yapılan bir çalışmada:
- Laboratuvarların **yaklaşık olarak yarısı erişkin referans aralıklarını direkt örnekleme** yoluyla belirlediği,
- **Pediyatrik hastaların referans aralıklarının ise laboratuvarların çoğu eksternal kaynaklardan transfer ettiği gözlenmiştir***.
- Türkiyemizde uygulanan yöntemler hakkında kaynaklar yetersizdir.

Textbooklardan referans aralık transferi

- Firma veya textbook temelli olan bu referans aralıkların transferi laboratuvarlarda sık karşılaşılan bir uygulamadır* (18). Referans aralık transfer edilirken transfer kriterlerine uyulmalıdır.
- Bu yönetime yapılan eleştiri, referans aralığın tesbit edildiği çalışma şartları hakkında bilgi olmadığıdır. Örnek: Rakımı 1000 m civarında olan Malatya'da kortizol düzeyleri deniz kenarındaki şehirlilerin verilerinin yarısı kadardır.
- Direk ve indirek yöntemin uygulanmadığı durumlarda laboratuvarların referans kitap ve kit prospektüs referans aralıklarını transfer etmesi sıklıkla uygulanan bir yoldur. Fakat transfer edilecek bu referans aralıkların laboratuvar uzmanlarınca önce doğruluğunun sorgulanması sonra doğrulanması gerekir. Geçerlendirme çalışması yapıldıktan sonra bu referans aralıklar transfer edilebilir.

Tıbbi karar sınırları

- Tıbbi karar sınırları klinik çalışmalar yoluyla belirlenir ve genel olarak literatürden alınır.
- Bunlar tek referans limitinden meydana gelir.
- Örneğin, diyabet tanısı için açlık serum glukozunun 126 mg/dl cutoff değeri bir tıbbi karar sınırıdır. Açlıkta kan glukoz düzeyinin iki defa 126 mg/dl üstünde olması diyabet tanısı koydurmaktadır.
- Referans aralıklar ve tıbbi karar sınırlarının belirlenmesinde analiz yöntemi belirtilmelidir.

Kit prospektüslerindeki referens aralıkları

- Bazen “sistemin doğru ölçüm yapabildiği” aralığı referens aralık olarak vermektedir.
- Kit prospektüslerindeki referens aralıkları ilgili uzman tarafından uygun görülmedikçe kullanılamaz.

Sonuç

- İndirek yöntemle referens aralık belirlemek depolanmış hastane kayıtları üzerinden yapıldığı için
 - Yeterli veri bulunması indirek yöntem için mümkündür.
 - Maliyeti yoktur.
 - Farklı saatlerde alınan kan değerlerindeki normaller seçilip alınabilir.
 - İndirek yöntemde kullanılacak verilerin alınmasında kriterler çok önemlidir. Yani “hastaneye gelip muayene olanların hangisi sağlıklı kabul edilip verileri referens aralık tesbitinde kullanılabilir?” Uygulanacak protokol ve kriterler için titizlik gösterilirse indirek yolla en detaylı referens aralık tesbiti yapılabilir.