

# Tiroid Hormonları Referans Aralıklarının Belirlenmesi: Merkezi Laboratuvar Verilerinden

## *Determination of Reference Intervals of Thyroid Hormones: from a Central Laboratory Data*

Eren Vurgun    Ecem Baltan    Huriye Serin

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 18 Aralık 2021

**Kabul Tarihi:** 21 Şubat 2022

### ÖZET

**Amaç:** Tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) testlerinin referans aralıklarını laboratuvarımızın sonuç verilerinden indirekt yöntem ile belirlemek ve belirlenen referans aralıkları kullanmakta olduğumuz kitlerin ve yöntemin üreticisi tarafından önerilen referans aralıklarla karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak – Ekim 2021 tarihleri arasında laboratuvarımızda çalışılmış olan 1-99 yaş aralığındaki 195205 kişiye ait eş zamanlı olarak istenen TSH, sT4 ve sT3 sonuçları çalışmaya dahil edildi. Uç değerlerin belirlenmesi ve dışlanmasında Tukey yöntemi kullanıldı. Ardından non-parametrik ve Bhattacharya yöntemleri ile TSH, sT4 ve sT3 referans aralıkları hesaplandı. Referans aralıklar arasındaki uyumluluğun değerlendirilmesinde CLIA 19 kabul edilebilir limitleri kullanıldı.

**Bulgular:** Pediatrik yaş grubu (1-17 yaş) için referans aralıklar non-parametrik yöntem ile TSH (0,56 - 5,93 mIU/L), sT4 (8,9 - 16,1 ng/L) ve sT3 (2,74 - 5,39 ng/L) bulunurken; Bhattacharya yöntemi ile TSH (0,67 - 3,08 mIU/L), sT4 (9,2 - 16,1 ng/L) ve sT3 (2,72 - 5,46 ng/L) olarak bulundu. Erişkin yaş grubu (18-99 yaş) için referans aralıklar non-parametrik yöntem ile TSH (0,10 - 4,98 mIU/L), sT4 (8,7 - 16,1 ng/L) ve sT3 (2,01 - 4,09 ng/L) bulunurken; Bhattacharya yöntemi ile TSH (0,18 - 3,07 mIU/L), sT4 (9,1 - 16,2 ng/L) ve sT3 (2,05 - 4,13 ng/L) olarak bulundu.

**Sonuç:** sT4 ve sT3 referans aralıklarımızın üreticinin referans aralıkları ile uyumlu olarak kabul edilebilir olduğunu ancak TSH testi için pediatrik gruptaki üst referans sınır ve erişkin gruptaki alt referans sınır ile üreticinin referans sınırları arasında farklılık olduğunu belirledik. Laboratuvarların kendi referans aralıklarını belirlemesinin, test sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi açısından büyük önem taşıdığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** referans aralık, tiroid hormonları, hipotiroidi, hipertiroidi

Eren Vurgun : <https://orcid.org/0000-0002-2288-1123>  
Ecem Baltan : <https://orcid.org/0000-0002-0657-3841>  
Huriye Serin : <https://orcid.org/0000-0002-0436-7657>  
Etik Kurul İzni : 06/12/2021 - 422

**Yazışma adresi:** Eren Vurgun  
Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir  
Hastanesi, Tıbbi Biyokimya,  
İstanbul, Türkiye

E-mail: [eren\\_vurgun@hotmail.com](mailto:eren_vurgun@hotmail.com)

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the reference intervals of thyroid stimulating hormone (TSH), free T4 (fT4) and free T3 (fT3) tests from the data of our laboratory by indirect method and to compare them with the manufacturer's reference intervals.

**Material and Methods:** The simultaneous TSH, fT4 and fT3 results of 195205 individuals aged 1-99 years, studied in our laboratory between January and October 2021, were included in the study. Tukey's method was used to identify and exclude outliers. Then, reference intervals of TSH, fT4 and fT3 were calculated by non-parametric and Bhattacharya methods. CLIA 19 acceptable limits were used to evaluate the compliance between reference intervals.

**Results:** Reference intervals for the pediatric group (1-17 years old) were TSH (0.56 - 5.93 mIU/L), fT4 (8.9 - 16.1 ng/L) and fT3 (2.74 - 5.39 ng/L) by non-parametric method; TSH (0.67 - 3.08 mIU/L), fT4 (9.2 - 16.1 ng/L) and fT3 (2.72 - 5.46 ng/L) by Bhattacharya method. Reference intervals for the adult group (18-99 years old) were TSH (0.10 - 4.98 mIU/L), fT4 (8.7 - 16.1 ng/L) and fT3 (2.01 - 4.09 ng/L) by non-parametric method; TSH (0.18 - 3.07 mIU/L), fT4 (9.1 - 16.2 ng/L) and fT3 (2.05 - 4.13 ng/L) by Bhattacharya method.

**Conclusion:** Our fT4 and fT3 reference intervals were acceptable in line with manufacturer's reference intervals, but there were differences in upper reference limit of pediatric group and lower reference limit of adult group for TSH. It is so important for laboratories to determine their own reference intervals for correct interpretation of test results.

**Key words:** reference interval, thyroid hormones, hypothyroidism, hyperthyroidism

## GİRİŞ

Tüm dünyada çok sık görülmekte olan tiroid hastalıkları, kronik hastalıklar ve artmış mortalite riski ile ilişkili olup maliyetli tedaviler gerektirmektedir (1-2). Subklinik tiroid hastalıkları, tanı ve tedavilerindeki zorluklar nedeniyle araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir. Subklinik hipotiroidinin prevalansı toplum çalışmalarında %4-15 civarında bildirilmekte iken subklinik hipertiroidinin görülme sıklığı da %0,7 ile %12,4 arasında bildirilmektedir (3).

Serum tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü hipofiz veya hipotalamik hastalık yokluğunda tiroid fonksiyon bozukluğu tanısı için en sensitif tarama testidir. TSH testi, subklinik tiroid disfonksiyonunu saptamak için son yıllarda giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde ise TSH'ya ek olarak serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) de kullanılmaktadır. Tiroid hastalıkları olan bireylere uygun teşhisin konulması ve tedaviye zamanında başlanması açısından tiroid fonksiyon testlerinin biyokimyasal ölçümlerinin doğrulukları çok önemlidir.

Klinisyenlerin tiroid fonksiyon testlerinin sonuçlarını değerlendirebilmeleri ve yorumlayabilmeleri için kullanılmakta olan TSH, sT4 ve sT3 testlerinin referans aralıkları gereklidir. Bununla birlikte, pek çok klinik laboratuvar, kullanmakta oldukları bu testlerin üreticileri tarafından önerilen ve esas olarak Amerika veya Avrupa popülasyonlarından elde edilen verilere dayanan referans aralıkları kullanmaktadır. Ancak tiroidle ilişkili hormonların referans aralıkları; etnisite, yaş, cinsiyet, iyot düzeyleri, kanın alındığı saat ve ölçüm yapılan yöntemler arası farklılıklar gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir (4-6). Tüm bu gerçekler göz önünde bulundurulacak; Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)), Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)) ve Amerikan Tiroid Birliği (American Thyroid Association (ATA)) tarafından her klinik laboratuvarın kendi popülasyonuna dayalı ve kullanmakta olduğu yöntemlere özgü referans aralıklarını oluşturması tavsiye edilmektedir (7-9).

Referans aralıklar, genellikle sıkı dışlama kriterleri gerektiren direkt yöntem kullanılarak oluşturulur ancak direkt yöntem zorlayıcı, zaman alıcı ve pahalı olabilmektedir. Bu yüzden klinik laboratuvarların veri tabanlarındaki büyük veriler ve uygun istatistiksel prosedürler kullanılarak yapılan indirekt yöntem de referans aralıkların belirlenmesinde kullanılabilir. İndirekt yöntem, direkt yöntemle göre daha basit, daha hızlı ve daha uygun maliyetlidir (10,11).

Çalışmamızın amacı, TSH, sT4 ve sT3 testlerinin referans aralıklarının laboratuvarımızın sonuç verilerinden indirekt yöntem ile belirlenmesi ve belirlenen referans aralıkların kullanmakta olduğumuz kitlerin ve yöntemin üreticisi tarafından önerilen referans aralıklarla karşılaştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Veriler

Ocak 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında merkezi laboratuvarımızda çalışılmış olan 1-99 yaş aralığındaki 195205 kişiye ait olan ve eş zamanlı olarak istenen TSH, sT4 ve sT3 sonuçları çalışmaya dahil edildi. Tüm sonuçlar hastanemizde kullanılmakta olan laboratuvar bilgi yönetim sisteminden (ALIS, Ventura Yazılım, Ankara, Türkiye) alındı. 1-17 yaş aralığındaki kişi sayısı 8197, 18-99 yaş aralığındaki kişi sayısı ise 187008 idi. Çalışma tarihleri süresince TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri Cobas e801 analizörlerinde (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), sırasıyla Elecsys TSH, Elecsys FT4 III ve Elecsys FT3 III (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kitleri kullanılarak elektrokemilüminesans yöntemi ile ölçüldü.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışma için hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan 422 sayılı etik kurul izni alındı.

### İstatistiksel Analiz

Pediyatrik ve erişkin yaş grupları için referans aralıkların belirlenebilmesi için 1-17 yaş grubu ve 18-99 yaş grubu için tüm analizler ayrı olarak yapıldı. Uç değerlerin belirlenmesi

ve dışlanmasında Tukey yöntemi (12,13) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. İlk olarak TSH uç değerleri dışlandıktan sonra veriler normal dağılım göstermediğinden hem non-parametrik yöntem (8) ile hem de Bhattacharya yöntemi (14,15) ile TSH referans aralığı hesaplandı. Non-parametrik yöntemde; 2,5 persentil değeri referans aralığının alt sınırını oluştururken, 97,5 persentil değeri de referans aralığının üst sınırını oluşturdu. Pediyatrik yaş grubu kendi içerisinde 1-6, 7-11 ve 12-17 yaş alt grupları açısından ve erişkin yaş grubu da kendi içerisinde 18-49, 50-69 ve 70-99 yaş alt grupları açısından referans aralıklarının alt gruplara ayırma gereklilikleri Harris-Boyd (16) ve Lahti (17) yöntemleri ile incelendi. Harris-Boyd yöntemi ile hesaplanan z değeri, zCrit3 değerinden küçük ise alt gruplara ayırma gereği duyulmadı. Hesaplanan z değerinin, zCrit3 değerinden büyük ama zCrit5 değerinden küçük olması durumunda ise alt gruplara ayırma gerekliliği ek olarak Lahti yöntemi ile incelendi. TSH referans aralığı belirlendikten sonra hangi yöntem kullanılacaksa ona uygun olarak belirlenen TSH referans aralıklarında olan vakaların sT4 referans aralıkları uç değerler dışlandıktan sonra her iki yöntemle de hesaplandı. Ardından her iki yöntemle göre ayrı ayrı olmak üzere hem TSH hem de sT4 referans aralıklarında olan vakaların sT3 referans aralıkları da benzer şekilde yukarıdaki basamaklar izlenerek hesaplandı. İki farklı yöntemle hesaplanan referans aralıklar ile üretici firmanın ve/veya literatürdeki referans aralıklarının karşılaştırılmalarında farklılık / uyumluluk olup olmadıklarının değerlendirilmesinde CLIA 19 kabul edilebilir limitleri (18) kullanıldı. Alt veya üst iki farklı referans değeri arasında TSH için %20, sT4 için %15 ve sT3 için %30'dan fazla farklılık olmaması uyumlu olarak kabul edilebilir şekilde yorumlandı.

Pediyatrik ve erişkin yaş gruplarının TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri normal dağılım göstermediğinden medyan (25.-75.persentil) olarak verildi. Parametrelerin belirlenen referans aralıkları ise alt ve üst referans sınır olarak

verildi. Tüm istatistiksel analizler Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) ve SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programları kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Uç değerler dışlandıktan sonra hesaplanan pediatrik ve erişkin yaş gruplarına ait TSH, sT4 ve sT3'ün medyan (25.-75.persentil) değerleri ve non-parametrik ve Bhattacharya yöntemleri ile hesaplanan referans aralıkları Tablo 1'de verildi.

Pediatrik yaş grubunun kendi içerisinde 1-6, 7-11 ve 12-17 yaş alt grupları açısından ve erişkin yaş grubunun da kendi içerisinde 18-49, 50-69 ve 70-99 yaş alt grupları açısından referans aralıklarının alt gruplara ayrılmasına ihtiyaç olmadığı tespit edildi.

TSH, sT4 ve sT3 ölçümlerinde laboratuvarımızda kullanılmakta olan yöntem ve kitlerin üreticisi tarafından önerilen ve farklı yıllarda yapılmış olan çalışmalar ile belirlenmiş olan referans aralıkları (19) ise Tablo 2'de verildi.

**Tablo 1.** Pediatrik ve erişkin yaş gruplarının TSH, sT4 ve sT3 düzeyleri ve hesaplanan referans aralıkları  
**Table 1.** TSH, FT4 and FT3 levels of pediatric and adult age groups and calculated reference intervals

	1-17 yaş			18-99 yaş		
	Medyan (25-75. persentil)	Referans Aralık		Medyan (25-75. persentil)	Referans Aralık	
		Non- parametrik	Bhattacharya		Non- parametrik	Bhattacharya
<b>TSH</b> (mIU/L)	2,37 (1,64 – 3,42)	0,56 – 5,93	0,67 – 3,08	1,76 (1,10 – 2,68)	0,10 – 4,98	0,18 – 3,07
<b>sT4</b> (ng/L)	12,3 (11,1 – 13,5)	8,9 – 16,1	9,2 – 16,1	12,0 (10,8 – 13,3)	8,7 – 16,1	9,1 – 16,2
<b>sT3</b> (ng/L)	4,03 (3,54 – 4,51)	2,74 – 5,39	2,72 – 5,46	3,03 (2,71 – 3,36)	2,01 – 4,09	2,05 – 4,13

**Tablo 2.** Üretici firma tarafından önerilen TSH, sT4 ve sT3 referans aralıkları  
**Table 2.** Manufacturer's reference intervals of TSH, FT4 and FT3

	1-6 yaş	7-11 yaş	12-19 yaş	20-69 yaş
<b>TSH</b> (mIU/L)	0,70 – 5,97 <sup>1</sup>	0,60 – 4,84 <sup>1</sup>	0,51 – 4,30 <sup>1</sup>	0,27 – 4,20 <sup>2*</sup>
				0,3 – 3,50 <sup>3</sup>
				0,3 – 3,30 <sup>4</sup>
<b>sT4</b> (ng/L)	9,6 – 17,7 <sup>1</sup>	9,7 – 16,7 <sup>1</sup>	9,8 – 16,3 <sup>1</sup>	9,3 – 17,1 <sup>5*</sup>
				8,2 – 17,7 <sup>6</sup>
				7,6 – 16,5 <sup>4</sup>
				8,9 – 17,1 <sup>7</sup>
<b>sT3</b> (ng/L)	2,41 – 5,50 <sup>1</sup>	2,53 – 5,22 <sup>1</sup>	2,56 – 5,01 <sup>1</sup>	2,21 – 4,43 <sup>4</sup>
				2,15 – 4,10 <sup>4</sup>
				2,02 – 4,10 <sup>4</sup>
				2,04 – 4,40 <sup>7*</sup>

<sup>1</sup>2007, <sup>2</sup>1996/1997, <sup>3</sup>2000, <sup>4</sup>2003, <sup>5</sup>1998, <sup>6</sup>2002, <sup>7</sup>2004 yıllarında yapılmıştır.

\*Üretici firmanın kit prospektüslerinde verilen referans aralıklar

TSH için hesaplanan referans aralıklar incelendiğinde; her iki yöntemin alt sınırının (0,56 / 0,67 mIU/L) pediatrik yaş grubu için üretici firmanın alt sınırları ile uyumlu olarak kabul edildi. Üst sınır incelendiğinde ise; non-parametrik yöntemin üst sınırının (5,93 mIU/L) üretici firmanın 1-6 yaş grubu ile uyumlu olduğu ancak 7-11 ve 12-19 yaş grupları için yüksek olduğu tespit edildi. Bhattacharya yönteminin (3,08 mIU/L) ise üretici firmanın tüm pediatrik yaş grupları için olan üst sınırından daha düşük olduğu tespit edildi. Erişkin yaş grubuna baktığımızda ise her iki yöntemin TSH alt referans sınırının (0,10 / 0,18 mIU/L) üretici firmanıninkilerden düşük olduğu, üst referans sınırının ise non-parametrik yöntemde (4,98 mIU/L) üretici firmanın önerdiği çalışmalardan biri ile uyumlu olduğu, Bhattacharya yönteminde (3,07 mIU/L) ise üretici firmanın önerdiği diğer iki çalışma ile uyumlu olduğu tespit edildi.

sT4 için hesaplanan referans aralıklar incelendiğinde ise; her iki yöntemin de alt ve üst sınırlarının hem pediatrik yaş grubu hem de erişkin yaş grubu için üretici firmanın kit prospektüsünde önerilen sınırlarından daha düşük oldukları gözlenirse de uyumlu olarak kabul edildiler. sT3 için hesaplanan referans aralıkları ise her iki yöntem ile de üretici firmanın referans aralıkları ile birbirine çok benzer olup uyumlu olarak kabul edildi.

Daha sonraki yıllarda farklı ülkelerden araştırmacılar tarafından aynı üretici firma kitleri ve analizörleri kullanılarak yapılmış olan diğer referans aralık çalışmalarının sonuçları ise Tablo 3'te verildi. Bu çalışmalardan sadece birisinde sT3 de çalışmaya dahil edilmiş olup, birisinde ise sadece TSH referans aralığı araştırılmıştı. Çalışmaların dahil edilme kriterlerinin, yaş aralıklarının, örneklem büyüklüklerinin, kullanılan istatistiksel yöntemlerinin ve hesaplanan referans aralıklarının heterojen oldukları görüldü (Tablo 3).

### TARTIŞMA

Çalışmamızda TSH, sT4 ve sT3 testlerinin ilimiz popülasyonu için uygun olan referans aralıkları laboratuvarımızın sonuç verileri kullanılarak iki ayrı yöntem ile hesaplandı. Sonuçlar değerlendirildiğinde; TSH için özellikle üst referans değerlerinde istatistiksel yöntemle göre farklılık olduğu gözlenmekle birlikte pediatrik yaş grubu için non-parametrik yöntemin, erişkin yaş grubu için ise Bhattacharya yönteminin üretici firmanın önermiş olduğu iki çalışmanın referans aralıkları ile uyumlu oldukları söylenebilir. sT4 için her iki yöntemin de alt ve üst sınırlarının üretici firmanın önerdiği sınırlar ile uyumlu oldukları belirlendi. sT3 için de hem üretici firmanın önerdiği çalışmaların tümünün hem de bizim çalışmamızın sonuçları birbirilerine çok yakındır.

**Tablo3.** Üretici firmanın kitleri ve analizörleri kullanılarak yapılmış olan diğer tiroid hormonları referans aralık çalışmalarının sonuçları

**Table 3.** Results of the other thyroid hormones reference interval studies using the manufacturer's kits and analyzers

Çalışma	Yapıldığı Ülkeler	Yılı	Örneklem sayısı (n)	Yaş aralığı	Yöntemi	TSH (mIU/L)	sT4 (ng/L)	sT3 (ng/L)
Kutlutürk, ve ark. (20)	Türkiye	2014	408	≥ 18	İndirekt	0,38 – 4,22	–	–
Sriphraprang, ve ark. (21)	Tayland	2014	1947	≥ 14	İndirekt	0,34 – 5,11	9,7 – 17,9	–
Barth, ve ark. (6)	İngiltere	2017	261	18 - 65	Direkt	0,60 – 4,31	9,7 – 15,3	–
Mirjanic-Azaric, ve ark. (22)	Sırbistan	2017	250	19 - 70	Direkt	0,75 – 5,32	9,5 – 15,6	2,67 – 4,11
Park, ve ark. (23)	Kore	2018	5987	≥ 10	İndirekt	0,59 – 7,03	9,2 – 16,0	–

Fizyolojik olarak TSH için referans aralığın gerçekte ne olması gerektiğine ilişkin önemli sayıda literatür mevcuttur ve bu konu derlemelerde (24,25) ve hipotiroidizm tanı ve tedavisine yönelik klinik kılavuzlarda (26,27) ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Aslında, erişkinler için TSH referans aralığı genellikle 0,35 - 4,50 mIU/mL arasında olarak verilmekte olsa da, çoğunluğun 0,5 - 2,50 mIU/mL aralığında olması muhtemeldir (28). Bu nedendir ki hipotiroidizm tedavisinin yönetimindeki TSH hedefi bu ikinci aralıktadır (26,27). Türkiye’de yine aynı üretici firma kitleri ve analizörleri kullanılarak yapılmış olan bir çalışmada, TSH referans aralığının üst kısmında (2,5 - 4,2 mIU/L) yer alan bireylerde tiroglobulin antikoru (anti-Tg) ve tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO) düzeylerinden bağımsız olarak subklinik hipotiroidi gelişmesi riskinin artmış olduğu tespit edilmiştir (28).

Birçok çalışmada anti-TPO ve ultrason (USG) anormallikleri olmadığında bile TSH sonuçlarının dağılımının çarpık olduğu rapor edilmiştir ki bu durum da erken hipotiroidi veya hipertiroidin dışlanması zor olduğunu düşündürmektedir (6). Bu çalışmada da TSH uç değerleri dışlandıktan sonra dahi sağa çarpık bir dağılım elde edildiğinden dolayı, erişkin yaş grubu için her iki yöntemle de hesaplanan alt referans sınırının üretici firmanın önermiş olduğu direkt yöntemle hesaplanan alt referans sınırlarından daha düşük çıktığını düşünmekteyiz. sT4 düzeyleri için hesaplanan referans aralıkların üretici firmanın önermiş olduğu direkt yöntemle daha uyumlu olmasının bir sebebi yine aynı yöntemlerle belirlenmiş olan TSH referans aralıkları içerisindeki vakaların analize dahil edilmesidir. Bu durumu destekleyen diğer bir bulgu da sT3 referans aralıklarının üretici firmanın önermiş olduğu direkt yöntemle neredeyse birebir aynı hesaplanmış olmalarıdır. sT3 analizi için de hem TSH hem de sT4 düzeyleri yine aynı yöntemlerle belirlenmiş olan referans aralıkları içerisinde olan vakaların analize dahil edilmesi sağlıklı popülasyonun %95’ini kapsamakta olan referans aralıklarının indirekt yöntem ile belirlenmesini daha güvenilir bir hale getirmektedir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise çalışmamızda sT4 ve sT3 kitlerinin üretici firması tarafından geliştirilen Elecsys 3. jenerasyon kitleri ve Cobas e801 analizörlerinin kullanılmış olmasıdır. Üretici firmanın önermiş olduğu çalışmaların yapıldığı yıllarda ise bu kitlerin 3. jenerasyonları ve de Cobas e801 analizörleri henüz üretilmemiş idi. Bu çalışmada kullanılmış olan TSH kiti ile diğer çalışmalarda kullanılan kitler aynı jenerasyon olsa da ölçümlerin yapılmış olduğu analizör farklıdır. Bu analitik değişkenlerin de referans aralıklarının belirlenmesi üzerinde etkili olup olmadıkları henüz bilinmemekle birlikte göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde de bugüne kadar tiroid hormonları için Cobas e801 analizörü kullanılarak yapılmış olan bir referans aralık çalışmasına rastlamadık.

Referans aralıklarının belirlenmesinde kullanılan istatistiksel yöntemlerin de referans aralık değerleri üzerinde etkili oldukları bilinmektedir. Strich ve ark. (29), farklı istatistiksel yöntemlerin referans aralıklar üzerine etkisini inceleyen bir çalışma da yapmışlardır. Çalışmalarında veri madenciliği yaklaşımı ile aynı popülasyonun sonuçları üzerinde uç değerlerin dışlanmasında farklı teknikleri kullanarak referans aralık üzerine etkisini incelemişlerdir. Sonuçta örnek olarak TSH için 41-60 yaş grubuna ait aynı verilerin referans aralığının üst sınırının 3,74 ile 6,09 mIU/L arasında değişmekte olduğunu göstermişlerdir (29). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da kullanılan iki yöntem ile (non-parametrik ve Bhattacharya) aynı gruplara ait TSH üst referans sınırının değişmekte olduğu gözlemlendi. Henüz bu gibi durumların önüne geçilemese de, farklı istatistiksel yöntemlerle farklı sonuçlar elde edildiğinde o test için imkanlar dahilinde mümkünse direkt yöntemin kullanılması tercih edilebilir. Direkt yöntem ile referans aralık belirlenmesi imkanı yok ise; farklı olarak belirlenen referans aralıklar, üretici firma tarafından belirlenen ile veya literatürdeki benzer diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir ve hangi referans aralıklarının kullanılacağına karar verilebilir.

Çalışmamızın retrospektif dizaynına istinaden çalışmaya dahil edilen vakaların anti-TPO ve/veya anti-Tg sonuçlarının bilinmemesi çalışmanın kısıtlılıklarındadır. Tiroid antikörleri negatif olan bir popülasyondan referans aralıkların belirlenmesi daha doğru olacaktır ancak unutulmamalıdır ki tiroid antikörleri rutin olarak istenmediği için bu durumda örneklem sayısı düşecektir. Pediatrik yaş grubumuzun örneklem sayısının çok yüksek olmaması da diğer bir kısıtlılıktır. Ancak referans aralıkların hesaplanmasında indirekt yöntemin kullanılmış olduğu bu çalışmanın on aylık bir süre zarfını ve çok geniş bir erişkin popülasyonu kapsamaması ise avantajdır. Çünkü test sonuçları üzerine etkileri olan biyolojik varyasyon, analitik varyasyon ve ölçüm belirsizliği gibi faktörler, direkt yöntem ile referans aralık belirlenirken sıkı bir şekilde kontrol edilmektedirler ancak laboratuvarların rutin çalışma pratiklerinde referans aralıklar belirlenirkenki kadar sıkı kontrol edilememektedirler. İndirekt yöntem ile belirlenen referans aralıkların bu faktörlerin test sonuçları üzerindeki etkilerini de kapsadıkları düşünüldüğünde laboratuvarların rutin pratikleri ile daha uyumlu olabilecekleri de öngörülebilir. Çin’de Zou Y ve arkadaşları (30) tarafından yapılmış olan çalışmaya benzer şekilde özellikle aynı popülasyon üzerinde referans aralıkları güncellendikten sonra tiroid fonksiyon testlerinin istemlerinin ve tiroid hastalıkları tanılarının değişimini inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma özelindeki tiroid hormonlarının değerlendirilmesinde; laboratuvarların hizmet vermekte oldukları popülasyonlarına ve kullanmakta oldukları analitik yöntemlere göre değişmekte olan referans aralıklarının uygun olmaması durumunda özellikle subklinik hipo/hiper-tiroidi ve santral hipo-tiroidi tanıları atlanılabılır. Uygun referans aralıkların belirlenip kullanılması durumunda ise; hatalı tanıların önüne geçilebileceği gibi ek olarak gerekli olmayan şekilde aynı testlerin tekrar istemlerinin, anti-TPO ek tetkik istemlerinin, tiroid USG incelemesinin, endokrinoloji konsültasyonunun ve bunlar sebebiyle oluşacak olası ek maliyetlerin de önlenilebileceği akılda tutulmalıdır.

## SONUÇ

Laboratuvar verilerimizi kullanarak iki farklı indirekt yöntem ile hesaplamış olduğumuz sT4 ve sT3 pediatrik ve erişkin referans aralıklarının, CLIA 19 kabul edilebilir limitleri kullanılarak yapılan hesaba göre üreticinin önerdiği referans aralıkları ile genel olarak kabul edilebilir ve/veya uyumlu olduğunu tespit ettik. TSH testi için ise pediatrik grupta hesapladığımız üst referans sınır ve erişkin grupta hesapladığımız alt referans sınır ile üreticinin önerdiği referans sınırlar arasında farklılık olduğunu belirledik. Laboratuvarların hizmet verdikleri popülasyona ve kullandıkları analitik yöntemlere özgü referans aralıklarını belirlemesinin, test sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi açısından büyük önem taşıdığını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, von Kappelgaard LM, Madsen JC, Hansen PR, et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7): 2372-82.
2. Møllehave LT, Linneberg A, Skaaby T, Knudsen N, Ehlers L, Jørgensen T, et al. Trends in costs of thyroid disease treatment in Denmark during 1995-2015. *Eur Thyroid J* 2018;7(2):75-83.
3. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2020.
4. Wang Y, Zhang YX, Zhou YL, Xia J. Establishment of reference intervals for serum thyroid-stimulating hormone, free and total thyroxine, and free and total triiodothyronine for the Beckman Coulter DxI-800 analyzers by indirect method using data obtained from Chinese population in Zhejiang Province, China. *J Clin Lab Anal* 2017;31(4): e22069.
5. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T4 reference intervals based upon time of day, age, and sex. *Thyroid* 2015;25(8):954-61.
6. Barth JH, Luvai A, Jassam N, Mbagaya W, Kilpatrick ES, Narayanan D, et al. Comparison of method-

- related reference intervals for thyroid hormones: studies from a prospective reference population and a literature review. *Ann Clin Biochem* 2018; 55(1):107-12.
7. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry. Scientific committee, Clinical Section. 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(5):337-42.
  8. CLSI Document EP28-A3c. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
  9. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27(3):315-89.
  10. Hoffmann RG. Statistics in the practice of medicine. *JAMA* 1963;185:864-73.
  11. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(1):5-16.
  12. Tukey JW. Exploratory data analysis. Reading, MA, USA: Addison-Wesley, 1977.
  13. Horn PS, Feng L, Li Y, Pesce AJ. Effects of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation. *Clin Chem* 2001;47(12):2137-45.
  14. Bhattacharya C. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components. *Biometrics* 1967;23(1):115-35.
  15. H Baadenhuijsen, J C Smit. Indirect estimation of clinical chemical reference intervals from total hospital patient data: application of a modified Bhattacharya procedure. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985;23(12):829-39.
  16. Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. *Clin Chem* 1990;36(2):265-70.
  17. Lahti A, Hyltoft Peterson P, Boyd JC, Rustat P, Laake P, Solberg HE. Partitioning of nongaussian distributed biochemical reference data into subgroups. *Clin Chem* 2004; 50(5):891-900.
  18. CMS, CDC, HSS. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Proficiency Testing Regulations Related to Analytes and Acceptable Performance. *Fed Reg* 2019;84(23):1536-67.
  19. Reference Intervals for Children and Adults - Elecsys Thyroid Tests. Roche Diagnostics, 2009.
  20. Kutluturk F, Yildirim B, Ozturk B, Ozyurt H, Bekar U, Sahin S, et al. The reference intervals of thyroid stimulating hormone in healthy individuals with normal levels of serum free thyroxine and without sonographic pathologies. *Endocr Res* 2014; 39(2):56-60.
  21. Sriphrapadang C, Pavarangkoon S, Jongjaroenprasert W, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B, Aekplakorn W. Reference ranges of serum TSH, FT4 and thyroid autoantibodies in the Thai population: the national health examination survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(5):751-6.
  22. Mirjanic-Azaric B, Avram S, Stojakovic-Jelisavac T, Stojanovic D, Petkovic M, Bogavac-Stanojevic N, et al. Direct Estimation of Reference Intervals for Thyroid Parameters in the Republic of Srpska. *J Med Biochem* 2017;36(2):137-144.
  23. Park SY, Kim HI, Oh HK, Kim TH, Jang HW, Chung JH, et al. Age- and gender-specific reference intervals of TSH and free T4 in an iodine-replete area: Data from Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV (2013-2015). *PLoS One* 2018;13(2):e0190738.
  24. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5483-8.
  25. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5489-96.
  26. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18(6):988-1028.
  27. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
  28. Çevlik T, Haklar G, Şirikçi Ö, Emerk K. TSH Değerleri 2,5-4,2 mIU/L Aralığında Bulunan Bireylerin Subklinik Hipotiroidi Geliştirme Riski. *Nobel Med* 2016;12(2):20-5.
  29. Strich D, Karavani G, Levin S, Edri S, Gillis D. Normal limits for serum thyrotropin vary greatly depending on method. *Clin Endocrinol* 2016; 85(1):110-15.
  30. Zou Y, Wang D, Cheng X, Ma C, Lin S, Hu Y, et al. Reference Intervals for Thyroid-Associated Hormones and the Prevalence of Thyroid Diseases in the Chinese Population. *Ann Lab Med* 2021; 41(1):77-85.