

Pediatric Klinik Biyokimya Laboratuvarına Genel Bakış

An Overview of the Pediatric Clinical Biochemistry Laboratory

Yasemin Üstündağ

Kağan Huysal

Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Bursa, Türkiye

Başvuru Tarihi: 19 Ekim 2015

Kabul Tarihi: 14 Aralık 2015

ÖZET

Çocuklar erişkinlerden yalnızca yapısal olarak değil; metabolizmaları, hastalıkların oluş şekli ve hastalıklara karşı verdikleri yanıt açısından da oldukça farklıdırlar. Pediatric hastalarda en önemli değişken hasta yaşıdır. Klinik biyokimyacılar çocuk hastaların testlerinin gerçekleştirilmesinde ve yorumlanmasındaki farklılıklar konusunda bilgi sahibi olmalıdır. Bu derlemenin amacı, çocuk hastaların kan örnekleri çalışılırken karşılaşılan bazı önemli preanalitik ve analitik güçlükler ile özel durumları gözden geçirerek, konuyu geniş bir şekilde sunmaktır.

Anahtar Sözcükler: Pediatri, Laboratuvar, Kan alımı, Rutin tanısal testler

ABSTRACT

Children are quite different from adults not only as structurally, but also their metabolism and in terms of their response to the diseases. The most important variable is the age of the pediatric patients. Clinical biochemist must have knowledgeable about the differences in the interpretation and realization of the testing of sick children. The aim of this review is to present some important preanalytical and analytical challenges and some exceptions while analyzing pediatric samples broadly.

Key Words: Pediatrics, Laboratories, Reference Values, Phlebotomy, Routine diagnostic tests.

GİRİŞ

Hekimler, bir hastalığa tanı koyma, tanıyı doğrulama, ve tedavinin takibinde yararlanılan laboratuvar testlerinden net ve kesin sonuç beklerler.

Türkiye nüfusunun % 24.7'sini oluşturan 0-14 yaş aralığındaki çocuklar, hastane laboratuvarlarına başvuruların da önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1, 2). Çocuklar erişkinlerden yalnızca yapısal olarak değil, metabo-

lizmaları, hastalıkların oluş şekli ve hastalıklara karşı verdikleri fiziksel yanıt açısından da oldukça farklılık gösterir (3, 4). Klinik biyokimyacılar, çocuk hastaların testlerinin gerçekleştirilmesi ve yorumlanması sırasında bu farklılıklar konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

Bu derlemenin amacı, çocuk hastaların kan örnekleri çalışılırken karşılaşılan bazı önemli preanalitik ve analitik güçlükler ile özel

durumları gözden geçirerek, konuyu geniş bir şekilde sunmaktır.

Preanalitik Faz

Vücut kompozisyonu, kas kütlesi ve organ fonksiyonlarında vücut olgunlaşması ve büyümesiyle birlikte oluşan dinamik değişiklikler, pediatrik hastalarda birçok laboratuvar testinde farklı referans değerlerin oluşmasına yol açar (5, 6). Puberte başlangıç yaşı ve vücut kitle indeksi gibi göz önüne alınmayan değişkenler biyokimyasal test sonuçlarını etkileyebilirler.

Ülkemizde her 5 evlilikten biri, güney-güneydoğu bölgelerinde ise her 3 evlilikten biri akraba evliliğidir. Akraba evliliği çekinik genlerin bir araya gelme olasılığını arttırdığı için resesif kalıtım özelliği gösteren tüm kalıtsal metabolik hastalıkların görülme sıklığı ülkemizde fazladır. Buna en çarpıcı örnek fenilketonüri hastalığıdır. Avrupa ve Amerika'da 10.000-30.000'de 1 görülürken ülkemizde 4500'de 1 görülür. Kalıtsal hastalıklar yenidoğan döneminde tarama testleri ile incelenmelidir. TC Sağlık Bakanlığı Tarama Programı ile yenidoğanlarda fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biyotinidaz eksikliği, kistik fibroz ve işitme taraması yapılmaktadır.

Yenidoğan tarama testleri için kan örneği hatalı ve uygun olmayan koşullarda alındığında yanlış sonuçların elde edilmesine sebep olabilir. Kan örneği ideal olarak, doğum sonrası 3-5. günler arasında alınmalıdır. Fenilketonüri taraması için bebeğin en az 24 saat beslenmiş olması gereklidir. Kan alındıktan sonra Guthrie kartları kuruması için oda sıcaklığında 2 ile 3 saat bekletilmelidir. Güneşe ve yüksek ısıya maruz kalan numunelerde sonuçlar hatalı çıkabilir. Guthrie kartına alınan yeni doğan kanları 0-4°C'de saklanmalıdır (7-10).

Kan alımı

Kan alınırken ağrıya dayanamamak, kan alımında güçlük ve elde edilen materyalin normalden az olması çocuklarda karşılaşılan sıkıntılardır. Özellikle yenidoğanlarda, alınan kan hacminin az olması hemoliz ve gözle

görülme pıhtı oluşumunda artışa yol açmaktadır. Eksik kan olan tüplerde, numune EDTA veya sitrat ile daha çok kontamine olarak test sonuçlarını olumsuz etkiler (11).

Fiziksel yapıları nedeni ile; genel kural olarak yenidoğan, süt çocuğu ve küçük çocuklardan bir seferde hastanın toplam kan hacminin %5'ini ve 8 haftalık bir süreç içerisinde ise %10'unu aşan miktarda kan alınmamalıdır. Çocuğun dolaşımdaki kan hacmi erişkinlerle karşılaştırıldığında kilogram başına düşen değer olarak daha yüksek, ancak mutlak hacmi düşüktür. Yenidoğanda 85 mL/kg olan kan hacmi ilk ayda 105 mL/kg'a çıkar, daha sonra tedrici olarak azalarak çocukta 75-80 mL/kg'a iner. Prematüre bebeklerin tahmini toplam kan hacmi 134-158 mL'dir, 4-6 yaşta 1450-1550 mL, erişkinde ise 4760-6160 mL'dir (12-14).

Yenidoğan döneminde hemotokrit düzeyi %60 veya üstünde olduğundan erişkin ile kıyasla aynı miktar kandan elde edilecek serum miktarı daha az olacaktır. Özellikle hastanede yatan kritik hastalarda birden çok kan alınmasını engellemek için önceden yapılacak testlerin iyi planlanması gereklidir. Örnek ihtiyacını azaltmak için tek bir numune ile birden çok bölümde çalışılmalıdır.

Prematürelere, yenidoğanlarda ve uzun süre hastanede yatan çocuklarda kan alımına bağlı iyatrojenik anemi görülebilir. Yoğun bakımda yatan yenidoğanlarda sıklıkla kan gazı, elektrolit, kan sayım ve kültür takibi yapılması nedeniyle yaşamın ilk birkaç haftasında kg başına 0.8 ile 3.1 mL kan alınmaktadır (15).

Çocuk hastalarda kan alım yöntemleri erişkinlerden farklıdır. Çocuklarda kan alan kişi bu konuda iyi eğitilmiş ve deneyim sahibi olmalıdır (16). Koldan venöz kan alımı büyük çocuk ve adölesanlar için de uygundur. Vakumlu tüpler küçük çocukların venlerinde kollapsa yol açabileceğinden kullanılmamalıdır. Turnike kullanımı veya yüksek negatif basınca bağlı hemoliz, sıvı giden koldan alınan örnekteki konsantrasyon değişimi sonuçları etkiler (17-19). Ekstremitelerden çok ince olan çocuklar ile prematüre bebek-

ler, yenidoğanlar ve küçük süt çocuklarından kapiller kan örnekleri alınmalıdır. Bu yöntem kan hacminin korunmasını sağladığı için, birden çok test yapılacak çocuklar için de uygundur. Ancak kapiller kanın uygun olmayan tekniklerle alınması hemoliz veya interstisyel sıvının örneğe geçişi ile sonuçlanır (20). Kapiller kan alınırken bölgenin aşırı sıkılması, hemolize yol açarak intraselüler analitler olan potasyum, magnezyum ve fosfat ile laktat dehidrojenazın (LD) yüksek çıkmasına neden olur (21). Numunenin doku sıvısı ile dilüe olması diğer test sonuçlarında da farklılıklara yol açar. Örnek hacminin çok az olması ısı, ışık ve buharlaşma sonuçların daha çok etkilemesine yol açar (20). Kapiller kandan çalışılan test sonuçları değerlendirilirken bunun kapiller kan ile interstisyel ve intraselüler sıvıların karışımı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Kapiller kan örneğindeki glukoz konsantrasyonu, venöz kana göre %10-15 yüksek bulunur. Total protein ve kalsiyum düzeyi ise düşüktür.

Kanların laboratuvara ulaştırılması ve sonuçlanması

Test sonuçları beklemekle değiştiği için örneklerin hızla laboratuvara ulaşması önemlidir (22). Pediatrik numunelerin hacmi az olduğu için metabolizmaya bağlı olarak glukoz, hemolize bağlı potasyum, buharlaşma ile sodyum düzeyi değişebilir; serum hücrelerden hızla ayrılmalıdır. Bu nedenle venöz kan örnekleri pıhtılaşma tamamlanınca, kapiller kan örnekleri ise bekletilmeden derhal santrifüj edilmelidir.

Hastaneye yatan çocuklar hastalık durumlarının akut oluşu ve genel durumlarının hızla bozulmaları ile de erişkinlerden ayrılırlar (23, 24). Test sonuçlarını verme süresi, özellikle anamnez veremeyen ve bulguları hızla değişebilen çocuklarda, tedavinin planlanması açısından oldukça önemlidir (25). Laboratuvar hekimi pediatrik hastaların testlerinin çalışılması ve iletilmesi konusunda aciliyeti dikkate alarak bu testlere gereken önceliği tanımalıdır.

İnterferans, kanda bulunan bir madde ölçüm sonucunu değiştirdiği zaman ortaya çıkar. Bu

da gereksiz ek testlerin yapılmasına ve yanlış tanı ve tedavi uygulamalarına neden olur. Yenidoğan kanında yüksek olan bilirubin, lipidler ve hemoglobin bazı testlerde interferansa yol açar (26).

Hemoglobinden kaynaklanan spektral interferans 415, 540 ve 570 nm'de yapılan testlerde yalancı pozitif hata verir. Hemoglobin moleküllerinin pseudoperoksidaz aktivitesi vardır. Oksidazları kullanarak hidrojen peroksit üreten glukoz, ürik asit ve kolesterol testlerini negatif etkiler.

Yüksek bilirubin, kendi absorbans pikine yakın olan 400- 540 nm. dalga boylarında spektral ölçümlerde interferansa neden olabilir. Aynı zamanda peroksidazla kataliz edilen reaksiyonlarda kimyasal interferansa yol açarak glukoz, kolesterol ve ürik asit sonuçlarında hataya yol açar. Kreatinin düzeyinin kinetik Jaffe (alkali pikrat reaksiyonu), direkt enzimatik ve peroksidazla kolorimetrik ölçülmesi reaksiyonlarının hepsinde bilirubin negatif interferan yapıcı etkisi gözlenmiştir.

Lipidler ise, ışık saçılmasına ve ışık kaynağından detektöre ulaşan ışık miktarını azaltarak özellikle enzimli fotometrik metodlarda ölçüm hatalarına neden olur (26, 27).

Pediatrik Referans aralıkları

Pediatrik hastalarda en önemli preanalitik değişken hasta yaşıdır. Test sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi için o teste ait yaş referans aralıklarının bilinmesi gerekmektedir (28, 29). Ancak fizyolojik gelişim her zaman yaşla eş zamanlı gitmemektedir. Özellikle yaşamın ilk yılı ve puberte en kritik dönemlerdir.

37. gebelik haftası tamamlanmadan doğan bebek, prematüre bebek olarak adlandırılır. Prematüre doğum organ gelişimindeki gecikmeler nedeni ile birçok hastalığa zemin oluşturmaktadır (30). Sağlıklı prematüre bebeklerde, referans aralık çalışmaları etik sebeplerle yapılamadığından, erken doğumun bebek kanındaki biyokimyasal belirteçlere etkisi tam olarak tanımlanamamıştır. Prematüre bebeklerde laboratuvar test

sonuçlarının değerlendirilmesi yeni doğan hekiminin klinik tecrübesine dayanmalıdır.

Erişkinlerde belirlenen hasta ile hasta olmayan bireyleri ayırmada kullanılan tanısal karar (cut-off) değerleri çocuklarda kullanılmamalıdır. Ancak çocuklarda cut-off değerlerinin tespiti, erişkinlere göre oldukça zordur ve literatürde yayınlanan değerler birbiri ile çelişkilidir (31, 32). Farklı cihazlar ve ölçüm yöntemleri farklı sonuçlar çıkmasına neden olur. Cihaz ve metod değişiklikleri nedeni ile referans aralıklarının yenilenmesi nadiren yapılmakta, bunun yerine literatür bilgileri kullanılmaktadır. Referans aralıklarının yaş grupları, cinsiyet, etnik gruplar göz önüne alınmadan kullanılmasının, hastalıkların yanlış tanı ve sınıflandırmasına sebep olabileceği gösterilmiştir (33-36). Referans değerlerinin hatalı belirlenmesi, test sonuçlarının yanlış yorumlanması nedeniyle teşhisi geciktirerek laboratuvara güven kaybına yol açar.

Albumin, alkalen fosfataz (ALP), aspartat ve alanin transferaz (AST ve ALT), total bilirubin, kreatinin, demir, lipaz, HDL kolesterol, ve ürik asit testlerinin tümü yaşla ilişkili referans aralık çalışmasına ihtiyaç göstermektedir.

Yeni doğan dönemi test sonuçlarında belirgin değişikliklerin olduğu bir dönemdir. AST, direkt bilirubin, total bilirubin, kreatinin, C-reactive protein, γ glutamil transferaz, LD, magnezyum, fosfor, ürik asit gibi bir çok belirtecin serum düzeyleri yeni doğanda hızla yükselir, yaşamın 14. gününden sonra düşmeye başlar. Amilaz ve kolesterol ise ters bir seyir gösterir; yani serum değerleri yenidoğan döneminde düşüktür, 14. günden sonra yükselir. Birçok analitin referans aralığı yenidoğan ve süt çocuğu döneminde daha büyük yaş grubuna göre geniş bir aralıktadır. Bu bulgunun yenidoğan döneminde organ gelişimindeki farklılıklar veya gelişmemiş hemostatik mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çocuklarda biyokimyasal testlerdeki referans değişikliklerine ait bazı örnekler şunlardır;

■ Diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında yenidoğan döneminde glukoz, kalsiyum ve

magnezyumun referans aralıkları düşüktür, bilirubin düzeyi ise yüksektir (37).

Miyadında doğan bebeklerdeki bilirubin düzeyinin referans aralığı konusunda görüş birliği yoktur. Çünkü total serum bilirubin düzeylerini etkileyen etnik, genetik, besinsel ve çevresel pek çok faktör vardır.

- Kreatinin ve ALP 18 yaşına kadar yaş ve cinsiyetle ilişkili kompleks dağılım göstermektedir. Yenidoğanın kreatinin değeri yaşamın ilk birkaç gününde annenin böbrek fonksiyonlarını yansıtır. Bu yüzden böbrek fonksiyonların bir göstergesi olarak ilk birkaç günde alınacak numune kullanılmamalıdır. Çocuklar erişkinlere göre daha az kas kütlelerine sahip olduğundan kreatinin yaşla değişir. Yüksek bilirubin düzeyi kreatinin seviyelerinin ölçümünde hatalı düşük sonuçlara yol açabilir (38- 41).
- Çocuklarda karaciğer enzim düzeyleri erişkinlerden yüksektir. Bunun çocuklarda karaciğer hacminin vücuda oranının fazla oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir.
- ALP, osteoblastik hücrelerde kemik oluşumu sırasında sentezlenir. Serum alkalen fosfataz düzeylerinin değerlendirilmesinde çocuğun yaşı çok önemli bir faktördür (38- 41).
- GGT düzeyleri, ALP gibi yaşla değişiklik gösterdiğinden, yaşla uygun referans değerleri kullanılmalıdır. Yenidoğan döneminde erişkinlerden sekiz kat daha yüksek değerler saptanabilir. GGT düzeyleri değerlendirilirken, ilaç kullanımı da (örneğin antikonvülsan ilaçlar) araştırılmalıdır.
- Yeni doğan bebeklerin böbrekleri anatomik ve fonksiyonel olarak gelişmemiştir. Nefronların sayısı erişkin sayısına eşit olsa da boyut olarak küçüktür. Yaşamın ilk 2 yılında sıra ile önce glomerular filtrasyon sonra tubuler sekresyon en son olarak da tubuler reabsorbsiyon gelişir. Yaşamın ilk 2 yılındaki bu gelişimin bilinmesi çocuklarda böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde gereklidir (38- 41).

■ Sıvı-elektrolit ve mineral dengesini düzenleyen hemostatik mekanizmalar erişkinlerle benzemekle birlikte birçok farklılıklar da mevcuttur. Erişkinlere göre vücut yüzeyleri göreceli fazladır. Metabolizma hızları yüksek, derileri incedir. Ayrıca sıvı, elektrolit ve mineral alımı hasta tarafından kontrol edilememekte, kendisine bakan kişi tarafından (anne, bakıcı) karşılanmaktadır. Tüm bu değişkenler çocuklarda elektrolit sonuçlarının değerlendirilmesinde göz önüne alınmalıdır.

Tüm çocuklarda 5.0 mEq/L üstü hiperkalemi olarak tanımlanırken, yenidoğanlarda 6.0 mEq/L sınır olarak kabul edilir. Hiperkalemi bu dönemde en sık hayatı tehdit eden durumdur. Böbrekleri tam gelişmediğinden özellikle prematur bebeklerde hiperkalemi sık görülür.

Büyüme sırasında pozitif fosfor dengesi kemik ve yeni hücrelere fosfor eklenmesi için gereklidir. Bu yüzden çocuklarda böbrekten erişkinlere göre daha fazla fosfor tutulmaktadır ve kan fosfor düzeyleri yüksektir.

■ Doğum şekli yeni doğanın CK düzeyini etkiler. Vajinal doğumla dünyaya gelenlerde ilk günlerde CK düzeyi sezaryenle dünyaya gelenlerden daha yüksektir. Doğum sonrası 72-100 saatte bu fark ortadan kalkar (42).

Sonuç

Sonuç olarak pediatrik hastalarda laboratuvar test sonuçlarını değerlendirirken erişkinlerden farklı olarak bir dizi değişken göz önüne alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. TÜİK, İl yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus-2014 Türkiye. www.rapor.tuik.gov.tr.
2. Köse A, Köse B, Öncü MR, Tuğrul F. Bir devlet hastanesi acil servisine başvuran hastaların profili ve başvurunun uygunluğu. Gaziantep Med J 2011; 17:57-62.
3. Coffin CM, Hamilton MS, Pysher TJ, Bach P, Ashwood E, Schweiger J, et al. Pediatric laboratory medicine: current challenges and future opportunities. Am J Clin Pathol 2002;117:683-90.
4. Pysher TJ, Bach PR, Geaghan SM, Hamilton MS, Laposata M, Lockitch G, et al. Teaching pediatric

- laboratory medicine to pathology residents. Arch Pathol Lab Med 2006;130(7):1031-8.
5. Tayman C, Allegaert K. Gelişimsel Farmakoloji: Çocuklar küçük erişkinler değildir. Yeni Tıp Derg 2009; 26:198-204.
6. Tate JR, Yen T, Jones GR. Transference and validation of reference intervals. Clin Chem 2015; 61:1012-15.
7. Uslu HS, Zübarioğlu AU, Bülbül A. Neonatoloji perspektifinden selektif metabolik tarama testleri. JAREM 2015; 5:39-46.
8. Özgelen Ş, Nijat Baş V, Çetinkaya S, Aycan Z. What has national screening program changed in cases with congenital hypothyroidism? Iran J Pediatr 2014; 24(3):255-60.
9. Ozalp I, Coşkun T, Tokatlı A, Kalkanoğlu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. Turk J Pediatr 2001;43(2):97-101.
10. Tanzer F, Sancaktar M, Buyukkayhan D. Neonatal screening for biotinidase deficiency: results of a 1-year pilot study in four cities in central Anatolia. J Pediatr Endocrinol Metab 2009;22(12):1113-6.
11. Couderc R, Vassault A. Pediatric clinical chemistry: why is it different? Clin Biochem 2014;47(9):747-8.
12. Pearson H. Blood and blood forming tissues. In: Rudolph C, Rudolph A, eds. Rudolph's pediatrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1521.
13. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Estimation and prediction of blood volume in infants and children. Eur J Pediatr 1977;125(4):227-34.
14. Sloniewsky D. Anemia and transfusion in critically ill pediatric patients: a review of etiology, management, and outcomes. Crit Care Clin 2013;29(2):301-17.
15. Strauss RG. Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood Rev 2010;24(6): 221-5.
16. WHO Guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138650/>
17. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Cesare Guidi G. Influence of the needle bore size used for collecting venous blood samples on routine clinicalchemistry testing. Clin Chem Lab Med 2006;44(8):1009-14.
18. Burns ER, Yoshikawa N. Hemolysis in serum samples drawn by emergency department personnel versus laboratory phlebotomists. Lab Med 2002; 33(5): 378-80.
19. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Salvagno GL, Poli G, Guidi GC. Quality and reliability of routine coagulation testing: can we trust that sample? Blood Coagul Fibrinolysis 2006;17(7):513-51.
20. Verras P, Greaves R. Interpreting paediatric biochemistry results, In: Geoffrey Kellerman, eds. Abnormal Laboratory Results. Australia: McGraw Hill, 2006. p. 166-73.
21. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Influence of hemolysis on routine

- clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(3):311-6.
22. Narayanan S. The preanalytic phase. An important component of laboratory medicine. *Am J Clin Pathol* 2000;113(3):429-52.
 23. Caner I, Tekgunduz KS, Temuroglu A, Demirelli Y, Kara M. Evaluation of premature infants hospitalized in neonatal intensive care unit between 2010-2012. *Eurasian J Med* 2015;47(1):13-20.
 24. Gonçalves JP, Severo M, Rocha C, Jardim J, Mota T, Ribeiro A. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2015;174(10):1305-10.
 25. Hsiao AL, Santucci KA, Dziura J, Baker MD. A randomized trial to assess the efficacy of point-of-care testing in decreasing length of stay in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2007;23(7):457-62.
 26. Agarwal S, Vargas G, Nordstrom C, Tam E, Buffone GJ, Devaraj S. Effect of interference from hemolysis, icterus and lipemia on routine pediatric clinical chemistry assays. *Clin Chim Acta* 2015;438:241-5.
 27. Kroll MH, Elin RJ. Interference with clinical laboratory analyses. *Clin Chem* 1994;40(11):1996-2005.
 28. Ridfelt P, Hellberg D, Aldrimer M, Gustafsson J. Estimating reliable paediatric reference intervals in clinical chemistry and haematology. *Acta Paediatr* 2014;103(1):10-5.
 29. Jung B, Adeli K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: The CALIPER initiative. *Clin Biochem* 2009;42(16-17):1589-95.
 30. Özdoğan T, Aldemir EY, Kavuncuoğlu S. Orta derece ve geç prematüre bebekler ve sorunları. *İKSST Derg* 2014;6(2):57-64.
 31. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* 2007;96:644-7.
 32. Guidi GS, Salvagno GL. Reference intervals as a tool for total quality management. *Biochem Medica* 2010;20(2):165-72.
 33. Ogunkeye OO, Roluga AI, Khan FA. Resetting the detection level of cord blood thyroid stimulating hormone (TSH) for the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Trop Pediatr* 2008;54:74-7.
 34. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91(6):1203-9.
 35. Boulat O. The pediatrician, his laboratory and its uncertainty. *Rev Med Suisse Romande* 2002;122(12):645-8.
 36. Brewster LM, Coronel CM, Sluiter W, Clark JF, van Montfrans GA. Ethnic differences in tissue creatine kinase activity: an observational study. *PLoS One*. 2012;7(3):e32471.
 37. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, et al. KCLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem* 2013;46(13-14):1197-219.
 38. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queraltó J, Kairisto V, et al; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem* 2008;54(3):559-66.
 39. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004;28(2):112-23.
 40. Carobene A, Ceriotti F, Infusino I, Frusciantè E, Panteghini M. Evaluation of the impact of standardization process on the quality of serum creatinine determination in Italian laboratories. *Clin Chim Acta* 2014;1(427):100-6.
 41. Kraus DM. Interpreting pediatric Laboratory Data. In: eds. Lee M. Basic skills in interpreting laboratory data. 4 th ed. Maryland: American Society of Health System Pharmacists. 2009. p.495-512.

Yazışma adresi:

Yasemin Üstündağ

Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi,
Biyokimya, Bursa, Türkiye

E-mail: yaseminbudak2000@yahoo.com
