



**PEDIATRİK REFERANS ARALIKLARI  
KRİTİK DEĞERLER**

Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA  
yesim@uludag.edu.tr

# İÇERİK

- Referans Aralıkları

- Pediatrik grupta
  - Ayrıcalıklar, zorluklar
  - Çalışmalar

- Kritik (panik) değerler

- Pediatrik grupta
  - Farklılıklar
  - Çalışmalar
  - Ülkemizde ve yurtdışında uygulamalar

# Referans Aralıklarının Önemi

- Klinik Laboratuvarlar

ISO 15189 Klinik Laboratuvarlar — kalite ve yeterlilik için gereklilikler

5. Teknik gereklilikler

5.5.5 Biyolojik referans aralıkları periyodik olarak gözden geçirilmeli

Populasyona uygunluğu kontrol edilmeli

Gerekirse düzeltici faaliyet

International Organization for Standardization. *Medical Laboratories-Particular Requirements for Quality and Competence ISO 15189*. Geneva: ISO, 2007

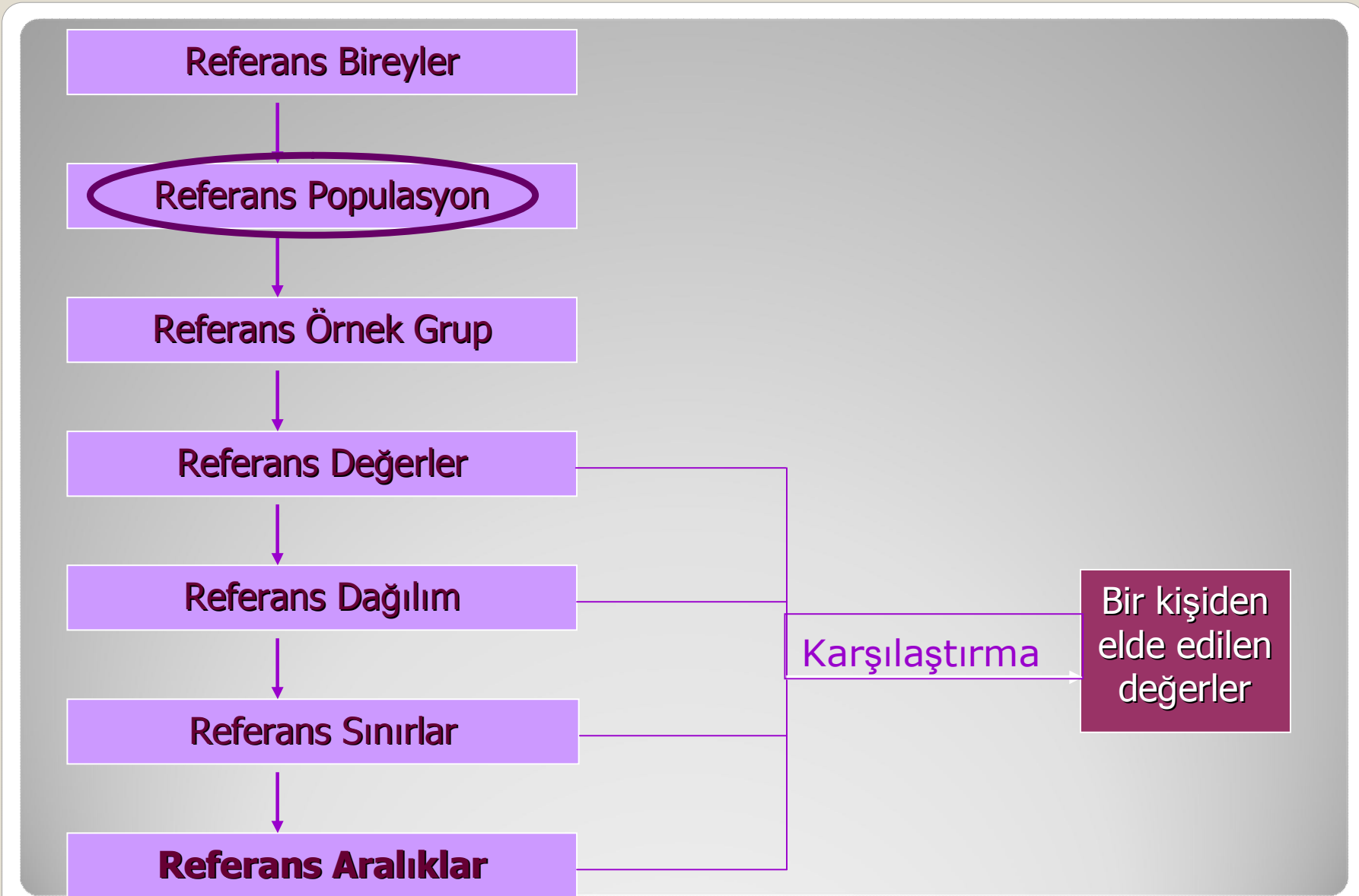
# REFERANS ARALIKLARI

Tıpta en çok kullanılan karar verme aracıdır

Horne PS and Pesce AJ. Reference Intervals. Clin Chim Acta, 2003

✓ Güvenilirliklerini ve kullanımlarını arttırmak için  
**İYİ TANIMLANMIŞ REFERANS ARALIKLARI**

✓ Uygun yöntem seçimi ve **STANDARDİZASYON**



Solberg HE. IFCC. Approved recommendation on the theory of reference values. Part I. The concept of individuals for the production reference values. Clin Chim Acta 1987;165:111-8

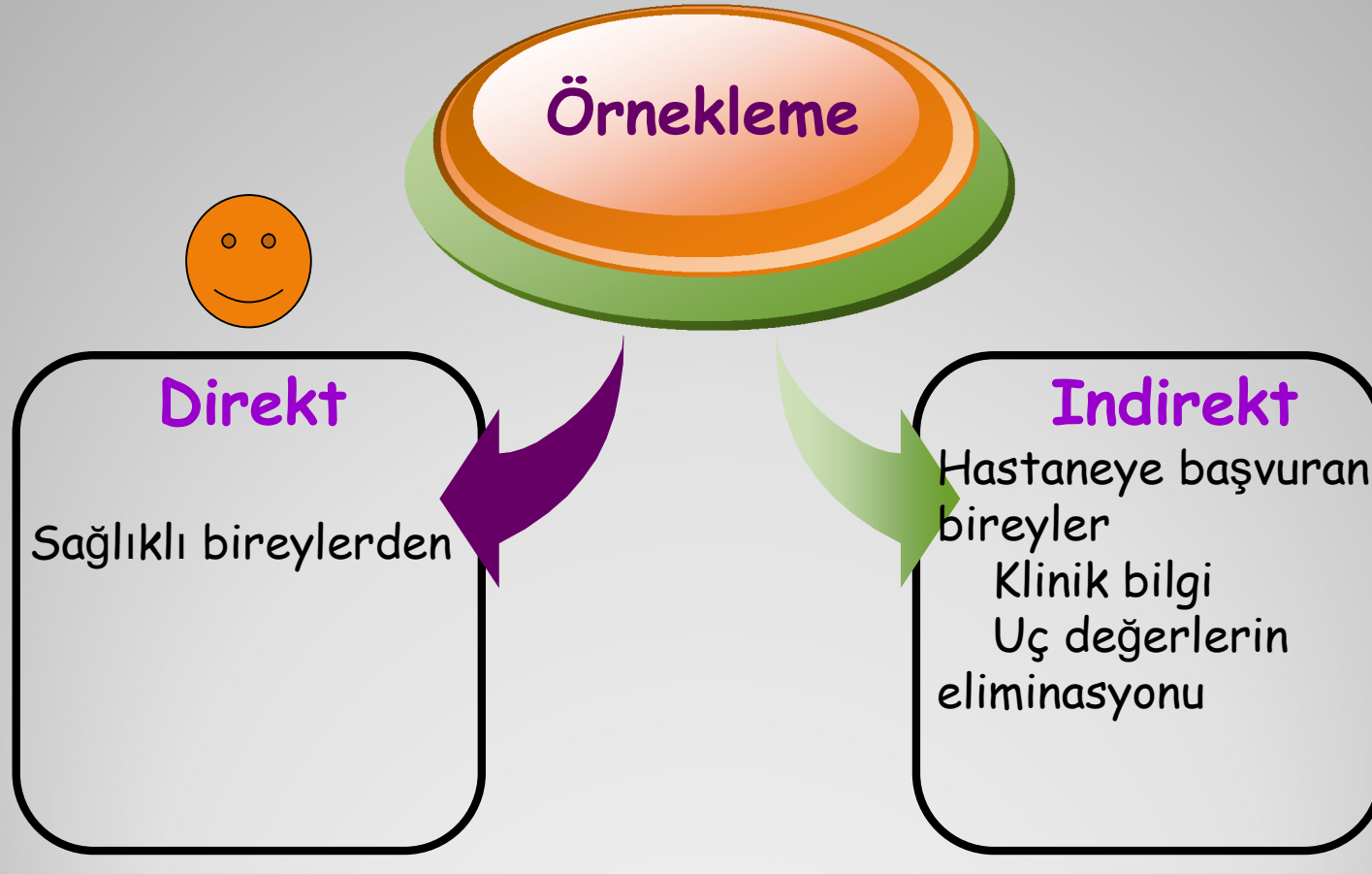
## Çocuklarda Referans Aralıkları

- Çoğu zaman çocuk hastalarda erişkin referans aralıkları kullanılmakta; **Yanlış tanı ihtimali**
- Çocuklardan numune alımı zor ve zahmetli; **Etik problem**
- Cihaz ve metod değişikliklerine ait bilgilerin yenilenmesi daha nadir; **Literatür bilgilerinin kullanımı daha yaygın**



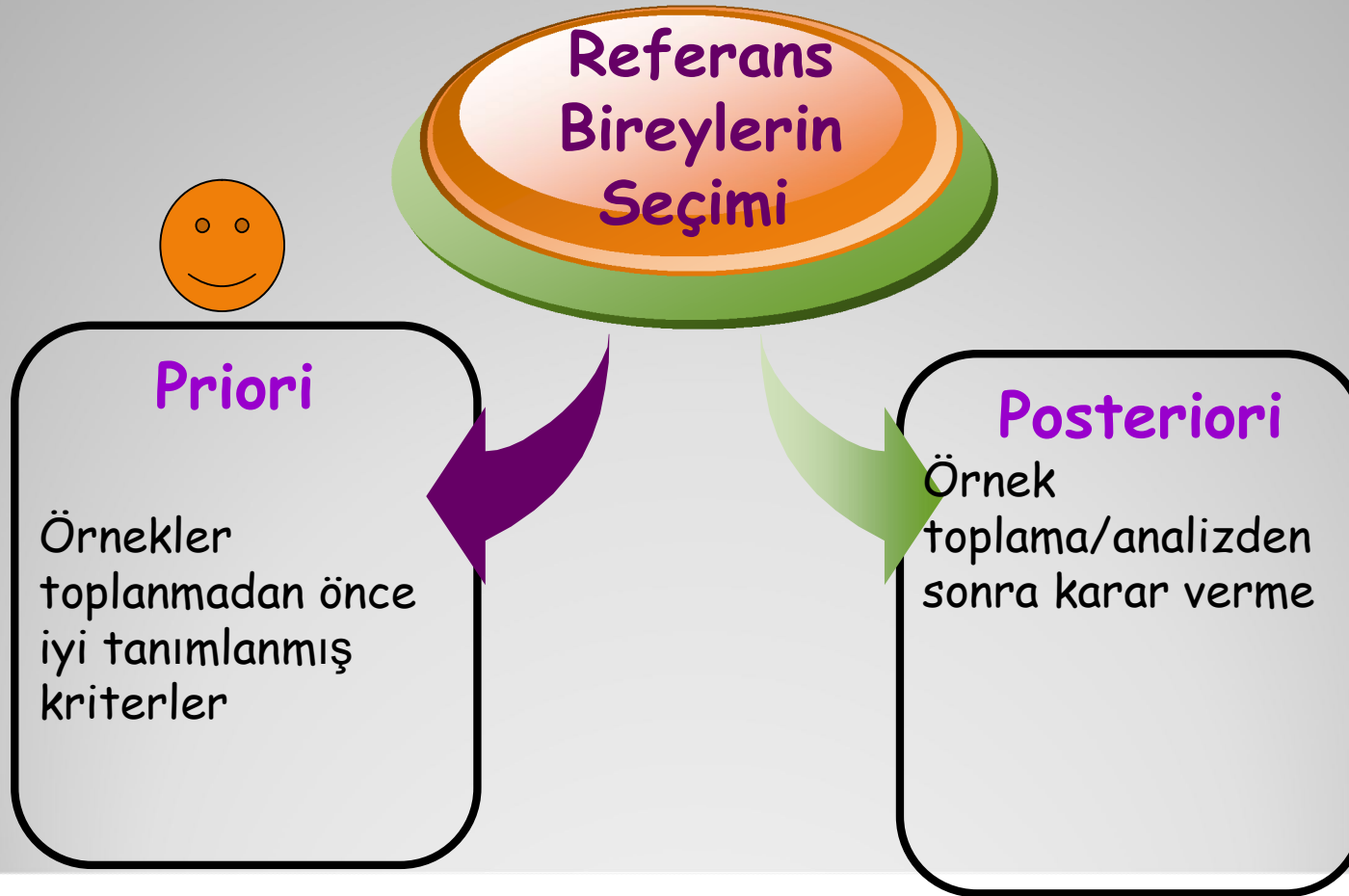
## I. AŞAMA

# Populasyona Dayalı Referans Aralık Belirleme



Solberg HE. IFCC. Approved recommendation on the theory of reference values. *Part III. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values.* Clin Chim Acta 1988; 177:S1-12

## II. AŞAMA



Petit Clerc, Solberg HE. IFCC. Approved recommendation on the theory of reference values. *Part II. Selection of individuals for the production reference values.* Clin Chim Acta 1987; 170:53-12



- IFCC Direkt Yöntemi önermektedir, ancak maliyetler ve zorluklar göz önüne alındığında -**özellikle pediatrik ve geriatric gruplarda**- Indirekt yöntemler de kullanılabilir.

- Clin Biochem Rev Vol 29 Nov 2008



# Preanalitik Evre

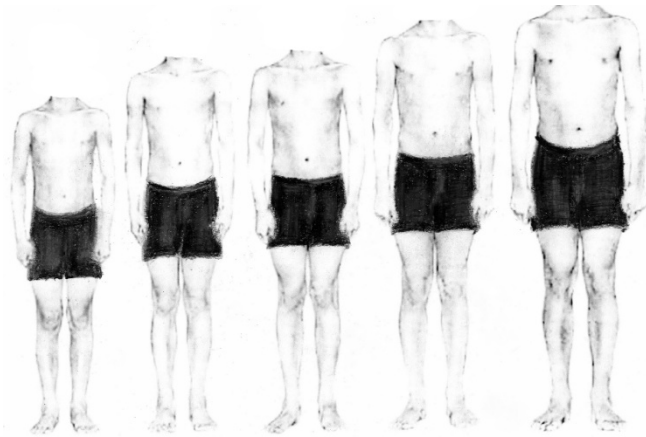
## Standardizasyon

Bireyin Hazırlığı	<u>Metodolojik Faktörler</u>	
	Örneğin Alınması	Örneğin Hazırlanması
<ul style="list-style-type: none"><li>• Açlık, Tokluk</li><li>• İlaç Kullanımı</li><li>• Fiziksel Aktivite</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alınma Saati</li><li>• Turnike Kullanımı<ul style="list-style-type: none"><li>• Postür</li></ul></li><li>• Antikoagulanlar<ul style="list-style-type: none"><li>• Aletler</li><li>• Hemoliz</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Laboratuvara Ulaşım</li><li>• Santrifugasyon</li><li>• Saklama</li></ul>

# Pediatric Reference Ranges (RA) Determination

## Preanalytic

- Age-specific RA\*
- Sex-specific RA
- BMI taken into account RA
- Tanner staging (1,2,3,4,5) related RA
- Ethnicity-specific RA



# Çocukta Referans Aralıkları-Zorluklar

## Preanalitik

- Örneklerin eldesi zor
- Kapiller örnek
- Yetersiz örnek
- Antikoagulanlarla dilue örnek



# Analitik Evre

- Analitik metodolojilere göre RA
- Analitik deęişkenler; Kalite kontrol ve Analitik performans

# Analitik Evre

## ➤ Kalite Kontrol

- Çalışma öncesi ve sonrası kalite kontrol materyallerinin ölçümü

## ➤ Referans ölçüm sistemleri

- Referans materyallerin hazırlanması ve ölçülmesi
- Referans ölçüm yöntemlerinin uygulanması
- Referans ölçüm laboratuvarlarının tanımlanması

-International Organization for Standardization. *In vitro* diagnostic medical devices Measurement of quantities in biological sample- Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. Geneva; ISO 2003 (EN ISO 17511: 2003)

-International Organization for Standardization. *In vitro* diagnostic medical devices Measurement of quantities in samples of biological origin- Metrological traceability of values for catalytic concentration of enzymes. Geneva; ISO; 2003 (EN ISO 18513: 2003)

# Çocukta Referans Aralıkları-Problemler

- Analitik

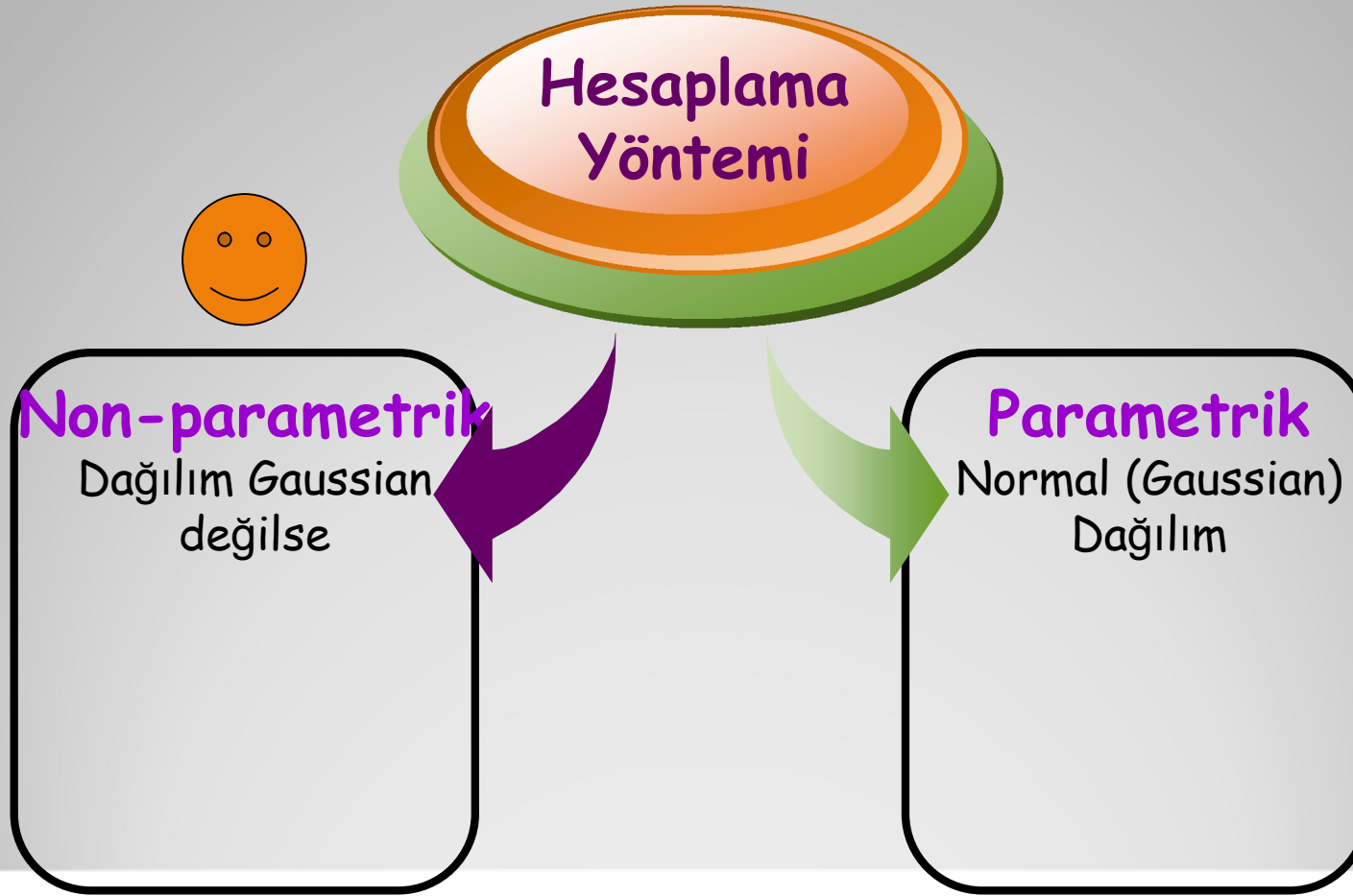
- Yetersiz örnek;

- Pediatrik tüplerden direkt çalışamama
    - Otomatize sistemler için gereken volumu sağlayamama
    - Anormal sonuçları tekrar edememe

- Neonatal örneklerde bulunan bilirubin, lipidler, HbF



### III. AŞAMA



Solberg HE. IFCC. Approved recommendation on the theory of reference values. Part V. Statistical treatment of collected reference values:determination of reference values. Clin Chim Acta 1987; 170:513-32



# Non-Parametrik Yöntem

- En az 120 örnek toplanması
- Uç değerlerin çıkartılması (Dixon kuralı)
- %95 merkezi alan temel alınarak RA hesaplanması
- %90 GA hesaplanması

# Postanalitik Evre

## Hasta AB-LBS (1)

14 yaş, kız, BMI:26, TE 4  
C Hormonu

Laboratuvar Sonucu

Hasta AB

Tarih: 30.11.2011

Örnek no: (00900)

Kimlik no: (4365789076)

Sonuç

Hormon C: 200 [15-40] mmol/L

# Postanalitik Evre

## Hasta AB-LBS (2)

14 yaş, kız, BMI: 26, TE 4  
C Hormonu

### Laboratuvar Raporu

#### Hasta AB

Tarih: 30.11.2011

Örnek no: (00900)

Kimlik no: (4365789076)

#### Sonuç

Hormon C: 200\* [10-250 ] mmol/L

\*BMI'e göre RA;

BMI < 25; [40-150]; BMI 25-26: [15-180 ]; BMI > 26: [20-90]

\*TE'ne göre RA;

TE : 1 [60-200 ]; 2: [56-180 ]; 3: [20-300 ]; 4: [26-40 ]; 5: [5-10 ]

C28-A3  
Vol. 28 No. 30  
Replaces C28-A2  
Vol. 20 No. 13

## Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline— Third Edition

This document contains guidelines for determining reference values and reference intervals for quantitative clinical laboratory tests.

A guideline for global application developed through the Clinical and Laboratory Standards Institute consensus process.



## Klinik Laboratuvarlarda Referans Aralıklarının Tanımlanması, Belirlenmesi ve Validasyonu (C28-A3) Kılavuzu (CLSI, IFCC)

- Bazı analitler için karar sınırlarının kullanımı (glukoz, kolesterol, neonatal bilirubin , HbA1c, trigliserit)
- Non-parametrik hesabında her bir grup için (cinsiyet, yaş aralığı) doğru seçilmiş minimum 120 referans bireyden örnek alınması gerektiği

## C28-A3

120'den az örnek bulunduğunda (pediatrik\*)

- 60 veya 20 tane referans bireyden alınan örnek ile başka bir laboratuvar tarafından validasyonu
- Güçlü istatistiksel yöntemler ; Robust Metodlar
- Çok sayıda referans örnek toplamak için çok merkezli çalışmaların yapılması

# Pediatric Reference Ranges Studies



- Amerika: National Children's study / AACC PRRC (Pediatric Reference Range Committee)
- Amerika: CHILDX ARUP
- Kanada: CALIPER Project (Canadian Laboratory Initiative Pediatric Reference Intervals)
- İngiltere: Pathology Harmony
- Almanya: KIGGS

# National Children's Study

- Amerika'da 100.000 çocuk doğum öncesinden 21 yaşına kadar takip, 0-21 yaş aralığında örneklerinin alınması
- Annenin hamilelikte takibi (diyet, çevre, stres, kimyasallara maruz kalma)



NCS Project; Steroidlerin (Kortikosteroidler, androjenler, östrojenler) ve aminoasitlerin çocukluk gelişim döneminde referans aralıklarının belirlenme.



Review Article

# Closing the Gaps in Paediatric Reference Intervals: The CALIPER Initiative

**Kareena Schnabl, Man Khun Chan, Yanping Gong, \*Khosrow Adeli**

Clinical Biochemistry Division, Department of Pediatric Laboratory Medicine, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, M5G 1X8, Canada.

\*For correspondence: Professor Khosrow Adeli e-mail: [khosrow.adeli@sickkids.ca](mailto:khosrow.adeli@sickkids.ca)

---

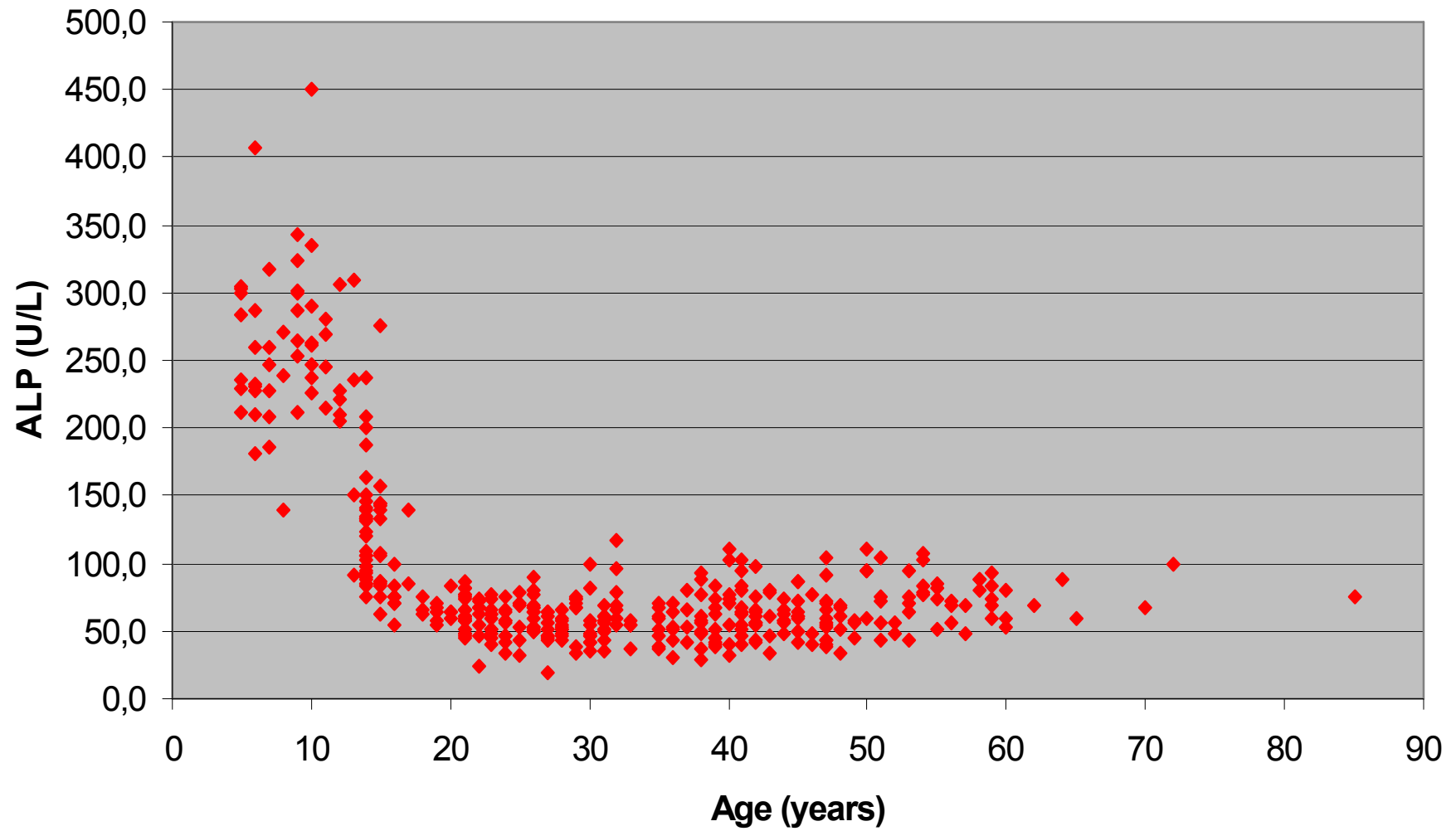
	Abbott Diagnostics Architect ci8200	Roche Diagnostics Cobas 6000	Ortho Clinical Diagnostics (Fusion 5,1)
<b>Calcium (mmol/L)</b>			
Standardisation	NIST SRM 915 (Coulometric Titration)	NIST SRM 909b (ID/MS)	NIST SRM 915a (Flame AAS)
Methodology	Arsenazo III	O-cresolphthalein complexone	Arsenazo III
Reference intervals			
0-12 months	F: 2.5 - 2.8    M: 2.3 - 2.8	F: 2.29 - 3.08    M: 1.91 - 2.93	<1 month: 2.00 - 2.75
1-5 years	2.3 - 2.6	F: 2.13 - 2.65    M: 2.19 - 2.77	1 mo - 11 mo: 2.17 - 2.70
6-10 years	2.3 - 2.6	2.15 - 2.60	1 - 3 years: 2.17 - 2.65
11-14 years	2.2 - 2.6	2.15 - 2.60	≥4 year: 2.19 - 2.60
15-20 years	2.2 - 2.6	2.15 - 2.60	
<b>Creatinine (µmol/L)</b>			
Standardisation	NIST SRM 909 and 914 (IDMS)	IDMS	NIST SRM 914 (GC/ IDMS)
Methodology	Kinetic Alkaline Picrate	Enzymatic	Enzymatic
Reference intervals			
0-12 months	30.2 - 47.7	15.7 - 35.1	<6 days: 19 - 99
1-5 years	30.9 - 52.2	16.4 - 43.0	7 days - 60 days: 10 - 56
6-10 years	F: 35.8 - 60.5    M: 45.7 - 63.2	25.8 - 55.3	<u>2 months - 5 years: &lt;36</u>
11-14 years	F: 45.9 - 70.0    M: 46.3 - 72.2	29.4 - 72.1	6 - 9 years: <53
15-20 years	F: 51.3 - 80.9    M: 53.7 - 92.2	F: 38.6 - 84.9    M: 35.6 - 95.6	10 - 13 years: <79
			≥14 years: <98

# Worldwide useful reference intervals in clinical enzymology: results from a multicenter study

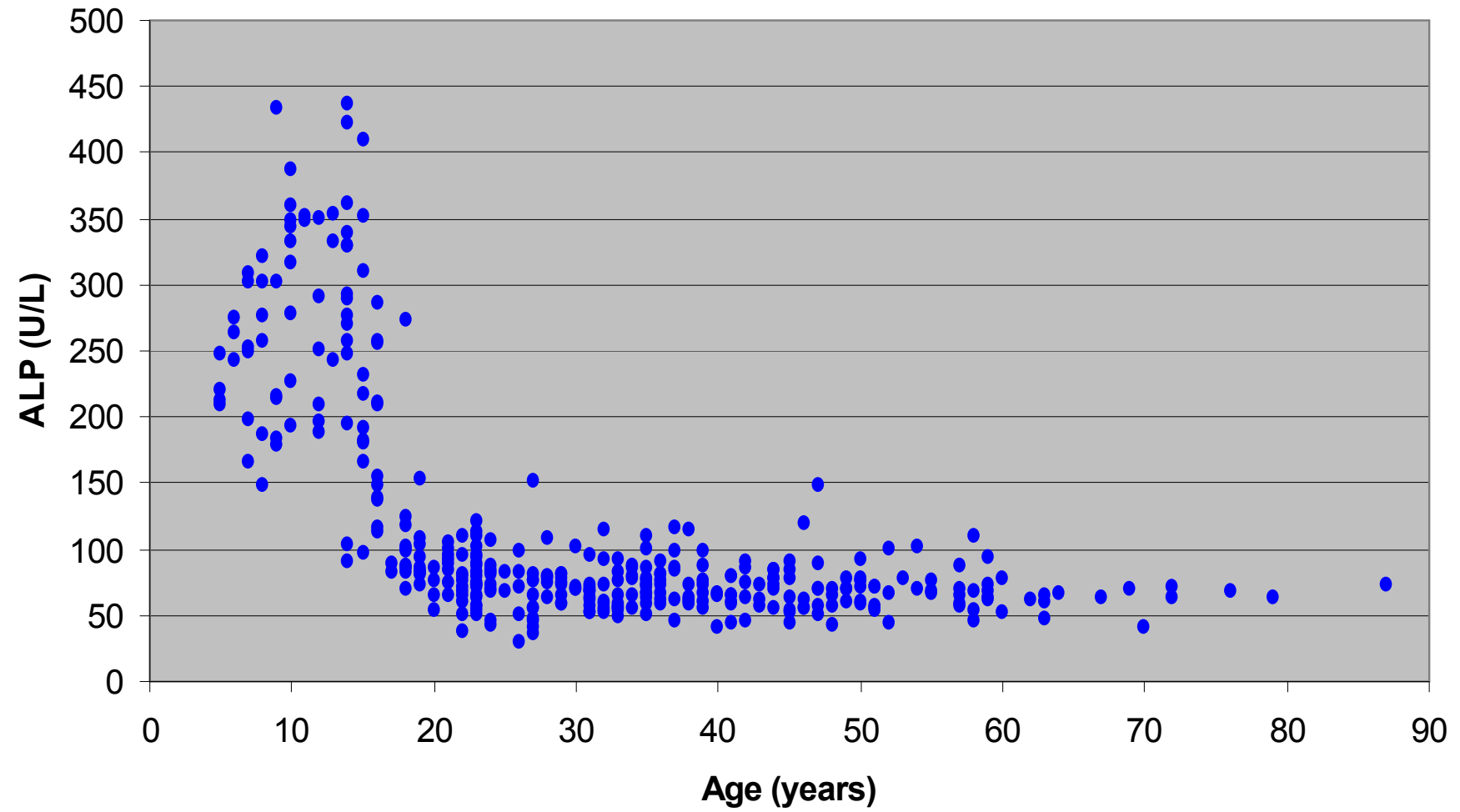
Ferruccio Ceriotti  
Chair IFCC Committee on Reference  
Intervals and Decision Limits  
Diagnostica e Ricerca S. Raffaele,  
Milano, Italy

IFCC, Innsbruck, June 2009

## ALP Females



# ALP males



## 8340: Alkaline Phosphatase, Serum

### Males

4 years: 149-369 U/L  
5 years: 179-416 U/L  
6 years: 179-417 U/L  
7 years: 172-405 U/L  
8 years: 169-401 U/L  
9 years: 175-411 U/L  
10 years: 191-435 U/L  
11 years: 185-507 U/L  
12 years: 185-562 U/L  
13 years: 182-587 U/L  
14 years: 166-571 U/L  
15 years: 138-511 U/L  
16 years: 102-417 U/L  
17 years: 69-311 U/L  
18 years: 52-222 U/L  
> or =19 years: 45-115 U/L

## 8340: Alkaline Phosphatase, Serum

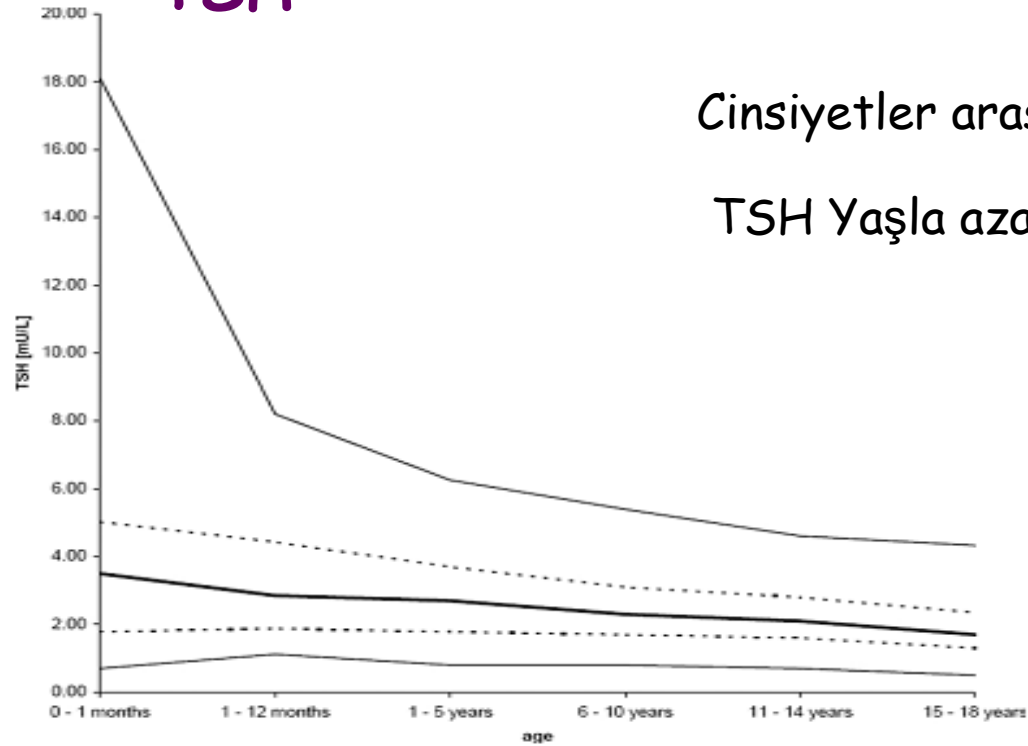
### Females

4 years: 169-372 U/L  
5 years: 162-355 U/L  
6 years: 169-370 U/L  
7 years: 183-402 U/L  
8 years: 199-440 U/L  
9 years: 212-468 U/L  
10 years: 215-476 U/L  
11 years: 178-526 U/L  
12 years: 133-485 U/L  
13 years: 120-449 U/L  
14 years: 153-362 U/L  
15 years: 75-274 U/L  
16 years: 61-264 U/L  
17-23 years: 52-144 U/L  
24-45 years: 37-98 U/L  
46-50 years: 39-100 U/L  
51-55 years: 41-108 U/L  
56-60 years: 46-118 U/L  
61-65 years: 50-130 U/L  
> or =66 years: 55-142 U/L

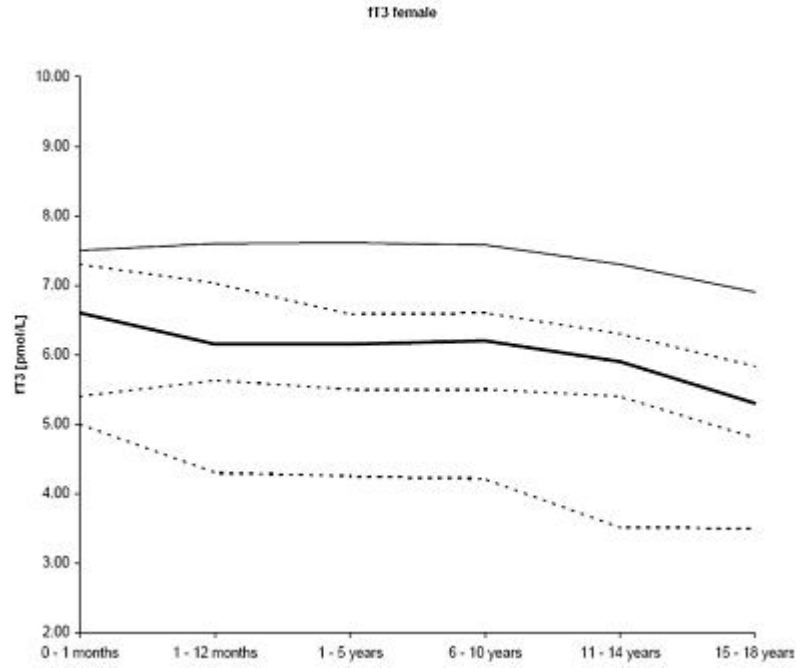
# TSH

Cinsiyetler arası fark yok

TSH Yaşla azalıyor

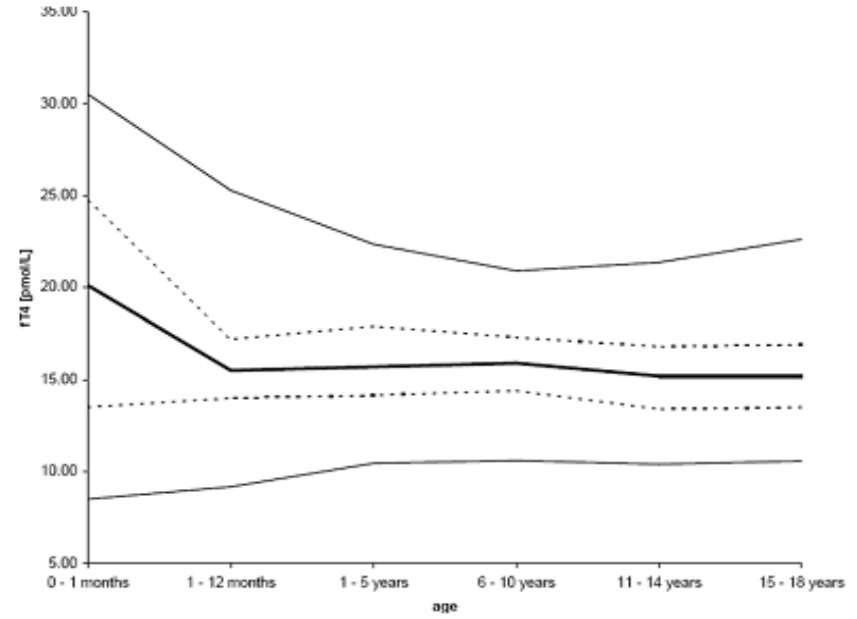


Age	n	percentiles						
		2.5	10	25	50	75	90	97.5
0 - 1 months	22	0.70	1.00	1.78	3.50	5.03	9.34	18.10
1-12 months	42	1.12	1.53	1.88	2.85	4.43	6.81	8.21
1-5 years	218	0.80	1.30	1.78	2.70	3.70	4.80	6.26
6-10 years	315	0.80	1.20	1.70	2.30	3.10	3.80	5.40
11-14 years	355	0.70	1.10	1.60	2.10	2.80	3.60	4.61
15-18 years	233	0.50	0.94	1.30	1.70	2.35	3.30	4.33



Cinsiyetler arası fark var (erkeklerde median değer daha yüksek)

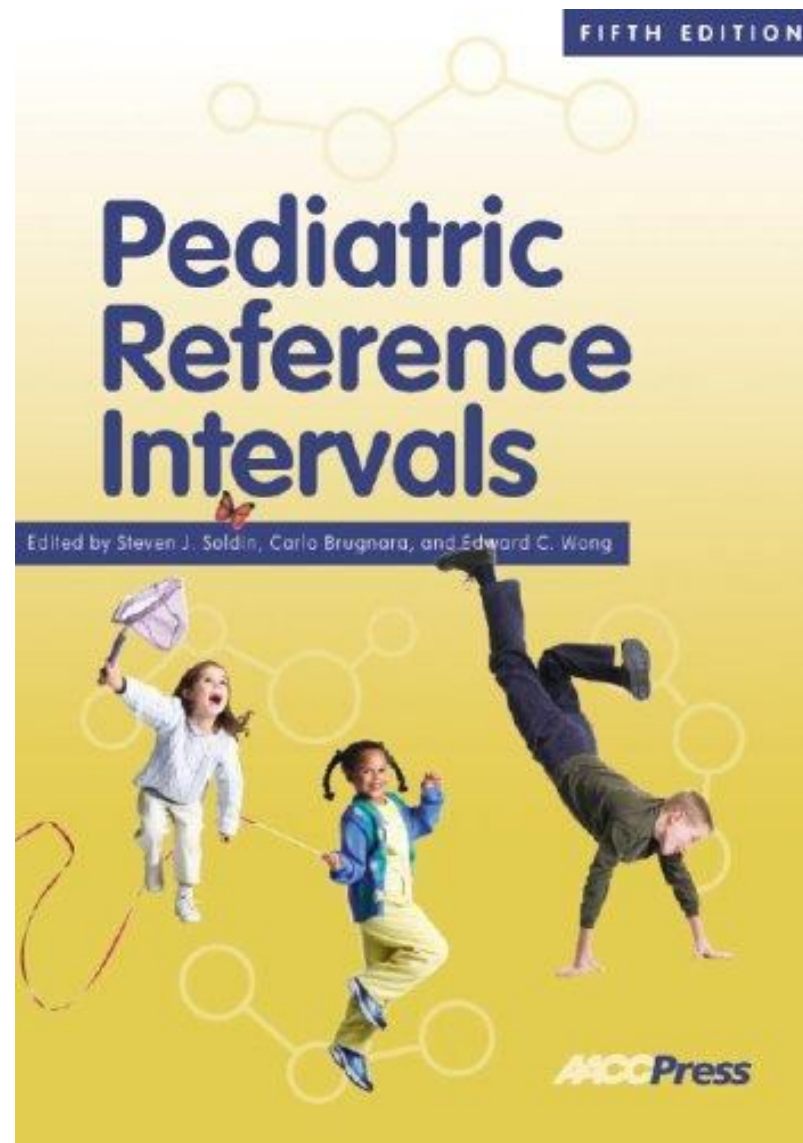
FT3 yaşla azalıyor



Cinsiyetler arası fark yok

FT4 yaşla azalıyor





"Children are not Little Adults"

Steven J. Soldin

33

## Referans Aralık alışmaları

IFCC bünyesinde yer alan Referans Aralıkları Komitesi (C-RIDL) tarafından gerçekleştirilen Referans Aralıkları Belirleme alışması

- Amerika (Mayo Clinic, ARUP Lab.)
- İngiltere (Leeds, Belfast)
- Japonya (Yamaguchi Üniversitesi)
- Türkiye (Bursa, Uludağ Üniversitesi)

## Planlanan alıřmalar



•Çok Merkezli alışma; Eriřkinlerde (18-80 yaş) Biyokimyasal Parametrelerin Referans Aralıklarının Belirlenmesi; **Ulusal Referans Aralıklarını Belirleme alışması (Eriřkinlerde)**

•Katılan merkezlerde Cross Check alışması

## Planlanan alıřmalar



- Çok Merkezli olarak çocuklarda (0-18 yaş) Biyokimyasal Parametrelerin Referans Aralıklarının Belirlenmesi **Ulusal Referans Aralıklarını Belirleme alışması (ocuklarda)**

# Kritik (panik) değer

• Hayatı tehdit edecek bir durumu işaret eden, hastanın yaşamını sürdürebilmesi için **acil müdahale gerektirebilen laboratuvar sonucu**

Lundberg GD. When to panic over an abnormal value? Med Lab Obs, 1972

- ✓ Parametre bazında mortalite istatistikleri temel alınır
- ✓ İstatistikî yöntem; Ekstrem un-likelihood
- ✓ Öneri; laboratuvar uzmanları, klinisyenlerle konsensus

# Kritik değer bildirimi

Gecikme olmadan uygun müdehalenin yapılabilmesi için;

✓ kritik değer listesi esas alınarak, hastayla ilgili kişiye mümkün olan en kısa süre içerisinde

✓ belirli bir prosedür doğrultusunda (kritik değer bildirim prosedürü) bildirilmelidir

✓ LBS verileri temel alınır,

✓ Telefon ile hastanın adı okunur ve geri okunur, hastaya özgül olan numara ve kritik değer bildirilir

# Kritik Performans Kriterleri

## Postanalitik Süreçler

### KALİTE İNDİKATÖRLERİ

- Testlerin sonuçlandırılma süresi
- Kritik değer bildirme süresi
- Sonuçların transfer süresi
- Sonuçlanmamış test oranı

## Kritik Değerler

- **CAP Akreditasyon Gereklilikleri** /Laboratory Accreditation Checklist. <http://www.cap.org/apps/cap.portal>. 2009
- **JCHAO** /2007 National Patient Safety Goals. <http://www.jointcommission.org/Patientsafety/2009>
- **ISOEN 15189: 2007**/Medical laboratories: particular requirements for quality and competence. 5.8.7
- **WHO** /Patient Safety Solutions. [http://www.who.int/patient\\_safety\\_solutions/patientsafety/2008\\_field\\_review/en/](http://www.who.int/patient_safety_solutions/patientsafety/2008_field_review/en/) 2009
- Kanada sağlık bakımı şirketleri
- Türkiye'de TC Sağlık Bakanlığı Performans Kriterleri



## Review

# Global trends in critical values practices and their harmonization

Gerald J. Kost<sup>1,2,\*</sup> and Kristin N. Hale<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Point-of-Care Technologies Center and Pathology and Laboratory Medicine, Pathology and Laboratory Medicine, School of Medicine, University of California, Davis, USA

<sup>2</sup> UC Davis-LLNL Point-of-Care Technologies Center and the Point-of-Care Testing Center for Teaching and Research (POCT-CTR), Pathology and Laboratory Medicine, School of Medicine, University of California, Davis, USA

**Keywords:** closed-loop electronic reporting and acknowledgment; critical limits; ISO; point-of-care; standard of care; visual logistics.

## Introduction

The objectives of this paper are to identify and assess new critical values practices that potentially can improve medical

- Akut tedavi gerektirecek test listesinin oluşturulması (KDLT)
- Klinisyenlerle listenin ve değerlerin **YAŞ GRUPLARINA GÖRE** uygunluğu için konsensus sağlanması
- Akreditasyon std., gereklilikleri (CAP, CLIA, ISO, JCI ) uyarlarken, ulusal uygulamalar ve ihtiyaçlarla örtüştürülmesi, harmonizasyonu
- Kritik değer bildirimini-elektronik-takip edilmesi (10 dk)



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Clinical Biochemistry 42 (2009) 1610–1615

---

---

CLINICAL  
BIOCHEMISTRY

---

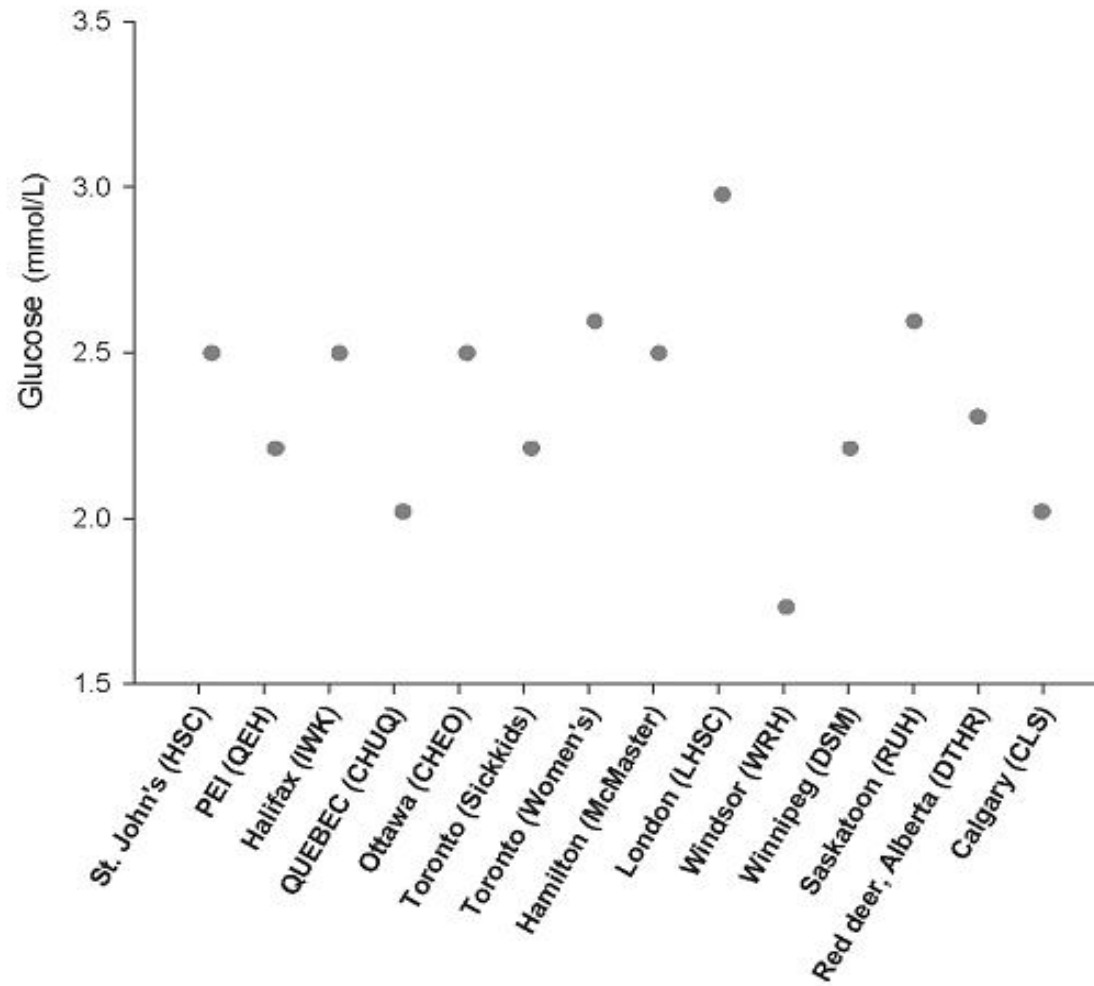
---

## A national survey on pediatric critical values used in clinical laboratories across Canada

Yanping Gong<sup>a,1</sup>, Khosrow Adeli<sup>a,b,\*</sup>  
on behalf of CSCC Pediatric Focus Group

<sup>a</sup> *Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Canada*

<sup>b</sup> *Clinical Biochemistry, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, 555 University Avenue, Toronto, Ontario, Canada M5G 1X8*



# Hastane

# Hizmet Kalite Standartları

BİYOKİMYA LABORATUVAR HİZMETLERİ							
Revizyon	Dikey Boyut	Bölüm No	Standart No	Değerlendirme Ölçütü	Yatay Boyut	STANDARTLAR	Puan
00	02	03				<b>BİYOKİMYA LABORATUVAR HİZMETLERİ</b>	255
00	02	04	08	00	H	Panik değer bildirim sürecine yönelik düzenleme bulunmalıdır.	15
00	02	04	08	01	H	Panik değerler belirlenmelidir.	
00	02	04	08	02	H	Panik değerler HBYS üzerinde tanımlanmalıdır.	
00	02	04	08	03	H	Panik değer tespiti durumunda HBYS üzerinde çalışanı uyarıcı sistem bulunmalıdır.	
00	02	04	08	04	H	Panik değer sonuçları bildirilmeli, o Bildirimlerde; bildirim yapan kişi, bildirim yapılan kişi, panik değer sonucu, bildirim yapıldığı tarih ve saat kayıt edilmelidir.	
00	02	04	08	05	H	Laboratuvar çalışanlarına panik değerler ve panik değer bildirimini ile ilgili eğitim verilmelidir.	

## CHEMISTRY

Test Report Name	Age	Critical Low	Critical High	Units
Ammonia			≥ 500	mcg/dL
Ammonia	<1 yr	-	≥ 150	mcg/dL
Bilirubin Total, Serum	<1 yr	-	≥ 15.0	mg/dL
Calcium, Total		≤ 6.5	≥ 13.0	mg/dL
Calcium, Ionized, Blood	<1 yr	≤ 2.0	≥ 6.0	mg/dL
Calcium, Ionized, Blood	≥1 yr	≤ 3.0	≥ 6.5	mg/dL
Carbon Monoxide		-	≥ 20	%
Creatinine, Blood/Plasma/Serum	1 day - 4 weeks	-	≥ 1.5	mg/dL
Creatinine, Blood/Plasma/Serum	5 weeks - 23 mos	-	≥ 2.0	mg/dL
Creatinine, Blood/Plasma/Serum	2 yrs - 11 yrs	-	≥ 2.5	mg/dL
Creatinine, Blood/Plasma/Serum	12 yrs - 15 yrs	-	≥ 3.0	mg/dL
Creatinine, Blood/Plasma/Serum	≥16 yrs	-	≥ 10.0	mg/dL
Creatine Kinase, Total			≥ 10,000	U/L
FT4 (Free Thyroxine)	<50 yrs	-	≥ 9.0	ng/dL
FT4 (Free Thyroxine)	≥50 yrs	-	≥ 6.0	ng/dL
Glucose, Plasma/Serum	<4 weeks	≤ 40	≥ 400	mg/dL
Glucose, Plasma/Serum	≥4weeks	< 50	≥ 400	mg/dL
Magnesium, Serum		≤ 1.0	≥ 9.0	mg/dL
Osmolality		≤ 190	≥ 390	mOsm/Kg
Phosphorus		≤ 1.0	-	mg/dL
Potassium		≤ 2.5	≥ 6.0	mM/L
Sodium		≤120	≥ 160	mM/L

## HEMATOLOGY

Test Report Name	Age	Critical Low	Critical High	Units
Activated Partial Thromboplastin Time, Plasma		-	≥ 150	sec
Fibrinogen		≤ 60	-	mg/dL
Hemoglobin	0-7 weeks	≤ 6.0	≥ 24.0	g/dL
Hemoglobin	>7 weeks	≤ 6.0	≥ 20.0	g/dL
INR (International Normalizing Ratio)		-	≥ 5.0	
Leukocytes		-	≥ 100.0	x10(9)/L
Manual Absolute Neutrophil Count		≤ 0.5	-	x10(9)/L
Neutrophils		≤ 0.5	-	x10(9)/L
Platelets, Blood		≤ 40	≥ 1000	10(9)/L

ÇOCUKLAR her türlü ihmal ve istismardan korunmalı ve onlar her koşulda yetişkinlerden daha **ÖZEL ELE ALINMALIDIR.**

*K Atatürk*





**TEŞEKKÜRLER**