

# Serum Total Kolesterol Referans Sınırlarının Aykırı Değer Analizi ile İncelenmesi: Metodolojik Çalışma

## Examination of Serum Total Cholesterol Reference Limits with Outlier Analysis: A Methodological Study

İsmet DOĞAN<sup>a</sup>, Tülay KÖKEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Afyonkarahisar, Türkiye

<sup>b</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Afyonkarahisar, Türkiye

**ÖZET Amaç:** Serum kolesterol düzeyinin yüksek olması kalp damar hastalığı riskini artırır. Serum kolesterol referans değerleri riskin belirlenmesinde önem taşır. Bu makalenin amacı, serum total kolesterol için referans sınırları aykırı değer yaklaşımı ile değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada total kolesterol için sınır değerlerin bulunmasında Box-Plot yöntemi kullanılmıştır. Yöntem aşırı istatistik bilgi gerektirmeyen, istatistik tabloların kullanılmasına ihtiyaç duymayan, yorumlanması ve uygulanması kolay bir yöntem olduğu için tercih edilmiştir. Veriler, herhangi bir sebeple 1 Ocak 2023-11 Aralık 2023 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi polikliniklerine farklı nedenlerle başvurmuş, başvuru sonrası bir kısmı tanı almış, bir kısmı ise herhangi bir tanı almamış olan 1-93 arası yaşlara sahip 24.782'si kadın, 1-97 arası yaşlara sahip 17.403'ü erkek olmak üzere toplam 42.185 kişinin arşiv bilgilerinden yararlanarak retrospektif olarak elde edilmiştir. **Bulgular:** Elde edilen bulgulara göre erkek çocuk ve adolesanlar için total serum kolesterol değerinin sınıflandırılması  $\leq 62$  düşük, 63-169 kabul edilebilir, 170-199 sınırdaki yüksek, 200-228 yüksek ve  $\geq 229$  çok yüksek şeklinde belirlenmiştir. Yetişkin erkekler için ise bu sınıflar sırasıyla  $\leq 55$  düşük, 56-199 kabul edilebilir, 200-239 sınırdaki yüksek, 240-289 yüksek ve  $\geq 290$  çok yüksek şeklindedir. Kadınlar için adolesan ve çocuklarda  $\leq 71$  düşük, 72-169 kabul edilebilir, 170-199 sınırdaki yüksek, 200-225 yüksek ve  $\geq 226$  çok yüksek şeklinde belirlenmiştir. Yetişkin kadınlar için ise bu sınıflar sırasıyla  $\leq 72$  düşük, 73-199 kabul edilebilir, 200-239 sınırdaki yüksek, 240-295 yüksek ve  $\geq 296$  çok yüksek şeklindedir. **Sonuç:** Klinik değerlendirmelerde kesim değeri (cut-off) kullanılmakla beraber alt ve üst referans değerlerin de dikkate alınması gereklidir. Serum total kolesterolü için çalışmadan elde edilen referans sınırlar daha net ve hekimlerin tanı koymak için kullanabileceği daha spesifik değerlerdir.

**ABSTRACT Objective:** High serum cholesterol levels increase the risk of cardiovascular disease. Serum cholesterol reference values are important in determining the risk. The aim of this article is to evaluate the reference limits for serum total cholesterol using the outlier approach. **Material and Methods:** In this study, Box-Plot method was used to find limit values for total cholesterol. The method was preferred because it does not require excessive statistical knowledge, does not require the use of statistical tables, and is easy to interpret and apply. The data were obtained retrospectively by using the archival data of a total of 42,185 individuals, 24,782 females aged 1-93 years, 17,403 males aged 1-97 years, who were admitted to a university hospital outpatient clinic for any reason between January 1, 2023 and December 11, 2023, some of whom were diagnosed and some of whom were not diagnosed after admission. **Results:** According to the findings, the classification and limits of total serum cholesterol value for male adolescents were determined as  $\leq 62$  low, 63-169 acceptable, 170-199 borderline high, 200-228 high and  $\geq 229$  very high. For adult males, these limits are  $\leq 55$  low, 56-199 acceptable, 200-239 borderline high, 240-289 high, and  $\geq 290$  very high, respectively. For adolescent female were defined as  $\leq 71$  low, 72-169 acceptable, 170-199 borderline high, 200-225 high, and  $\geq 226$  very high. For adult female, these limits are  $\leq 72$  low, 73-199 acceptable, 200-239 borderline high, 240-295 high, and  $\geq 296$  very high, respectively. **Conclusion:** Although cut-off values are used in clinical evaluations, upper and lower reference values should also be considered. The reference limits obtained from the study for serum total cholesterol are clearer and more specific values that physicians can use for diagnosis.

**Anahtar Kelimeler:** Serum total kolesterol; aykırı değer analizi; referans sınırlar; parametrik olmayan yöntem

**Keywords:** Serum total kolesterol; outlier analysis; reference limits; nonparametric method

**KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:**

Doğan İ, Köken T. Serum total kolesterol referans sınırlarının aykırı değer analizi ile incelenmesi: Metodolojik çalışma. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2025;45(1):1-7.

**Correspondence:** İsmet DOĞAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Afyonkarahisar, Türkiye

**E-mail:** ismet.dogan@afsu.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

**Received:** 08 Mar 2024

**Received in revised form:** 02 Dec 2024

**Accepted:** 04 Dec 2024

**Available online:** 21 Feb 2025

2146-9040 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referans değer kavramı, 1969'da Grasbeck ve Saris tarafından, iyi karakterize edilmiş birey gruplarında kan analit konsantrasyonlarındaki dalgalanmaları tanımlamak için kullanılmıştır. Referans değerler, klinik tanı koyma sürecine yardımcı olan evrensel kabul görmüş en güçlü araçlardan biridir. Referans değerler sağlıklı bireylerde değişkenlerin dağılımını tanımlamak için kullanılır. Genellikle sağlıklı popülasyonun %95'ini kapsayan değer, referans aralığı olarak rapor edilir. Referans aralık belirleme çalışmalarında en az 120 referans bireyin olması uluslararası kabul görmüştür. Referans değerlerinin belirlenmesindeki en kritik adımlar, kapsamlı şekilde belgelenmiş dâhil etme ve hariç tutma kriterlerine dayalı olarak referans bireylerin seçilmesi ve kalite kontrollü analitik prosedürlerin kullanılmasıdır. Az sayıda değer mevcut olduğunda, referans aralıkları yeni yöntemlerle tahmin edilebilir, ancak bu şekilde elde edilen referans sınırları doğru olmayabilir.<sup>1</sup>

Tıp alanında klinik tanı için kullanılan referans sınırları tipik olarak, sağlıklı olduğuna karar verilen bir referans örnek grubundan alınan referans değerler kullanılarak geliştirilir. Bu belirleme esnasında sağlıklı olduğu düşünülen kişilerde de gizli bir patoloji olma olasılığını hesaba katmak için aykırı değerler belirlenir ve referans dağılımdan çıkarılır. Bununla birlikte, bazı durumlarda aykırı değerlerin kaldırılması doğru olmayabilir. Çünkü bu tür değerlerin gizli patolojiden kaynaklandığını destekleyecek veya doğrulayacak hiçbir klinik kanıt mevcut değildir. Bireysel hasta taraması için kullanılan ve yaygın olarak kabul edilen laboratuvar referans limitlerinin geliştirilmesinde aykırı değerlerin çıkarılması, laboratuvar tıbbında tercih edilmektedir. Parametrik olmayan yöntemle bulunan alt ve üst 95. yüzdeleri geleneksel olarak aykırı değerlerin çıkarılmasından sonra her bir analit için referans sınırları temsil eder. Klinik uygulamada, bir analit için tek bir sonuç üst veya alt referans sınırına göre değerlendirildiğinde, değer referans sınırının dışındaysa, klinisyen hastanın referans örneklem grubundan farklı olduğunu anlar. Bir sınırın dışında kalan bir sonuç ek tanı ve/veya tedavi müdahalelerine yol açabilir.<sup>2</sup>

Popülasyona dayalı referans aralığı, bireysel hasta laboratuvar test sonuçlarının yorumlanmasında en yaygın kullanılan araçtır. Bu sonuçların klinik de-

ğeri, önemli ölçüde karşılaştırıldıkları referans aralıklarına bağlıdır ve ilgili referans aralığının geçersiz veya eksik olması durumunda sonuçların analitik olarak kesin ve doğru olmasına rağmen test sonuçlarının hatalı değerlendirilmesine yol açar. Referans aralığı oluşturma süreci,

- Referans popülasyonunun tanımlanması,
- Referans bireylerin seçilmesi,
- Referans bireylerde analitin ölçümü,
- Ölçülen verilerin istatistiksel incelemesi-referans limitlerinin belirlenmesi, olarak belirtilen 4 ana adımdan oluşur.<sup>3</sup>

Klinikte "normal" terimi sıklıkla değerlerin hastalığın yokluğu veya düşük risk ile ilişkili olduğunu belirtmek için kullanılmaktadır. Ancak bu terimin yerine sağlıklı veya patolojik olmayan terimlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Benzer şekilde referans sınırları ile klinik karar sınırları terimleri de karıştırılmamalıdır. Klinik karar sınırları klinik kategoriler arasında optimum ayırım sağlar. Nihai sınırlar, çeşitli birey gruplarından (sağlıklı kişiler ve ilgili hastalıkları olan hastalar) alınan referans değerlerinin analizine dayanır ve dolayısıyla ayırıcı tanı amacıyla kullanılır.<sup>4</sup> Standart bir referans aralığı, sağlıklı bireylerden veya belirlenen aralıklara ait sınır değerleri doğrudan etkileyecek herhangi bir hastalığı bulunmayan bireylerden elde edilen değerler kullanılarak belirlenen aralıktır. Bunlar bazen normal aralıklar veya normal değerler olarak da adlandırılır. Ancak referans aralıkları, hastalıkları ve rahatsızlıkları olsun ya da olmasın tüm popülasyondan örnekler alınarak da belirlenebilir. Bazı durumlarda, hastalıklı bireyler popülasyon olarak alınır ve bir hastalığı veya rahatsızlığı olanlar arasında referans aralıkları oluşturulur. Tercihen, ölçümü etkileyen herhangi bir faktöre sahip olan popülasyonun her bir alt grubu için, örneğin her cinsiyet, yaş grubu, ırk veya diğer genel belirleyiciler için spesifik aralıklar gibi spesifik referans aralıkları bulunmalıdır.<sup>5</sup>

Aykırı değerler, ilgilenilen gerçek olguları yansıttıklarında yararlı ve bilgilendirici olabilir. Örneğin, belirli bir hasta üzerinde olağandışı bir gözlem kümesi, nadir görülen, şimdiye kadar bilinmeyen bir sendromu düşündürülebilir.<sup>6</sup> Kritik hastalıkların erken dönemde tespit edilerek ciddi ve ölümcül hastalıklara

dönüşmemesi için tıbbi teşhislerde aykırı değer saptamanın çeşitli yöntemleri kullanılmaktadır. Aykırı değer tespiti, çeşitli kanser türlerini tespit etmede önemli bir rol oynar. Tıpta ve halk sağlığında kullanılan bazı aykırı değer tespit teknikleri Rana ve ark. tarafından verilmiştir.<sup>7</sup> Anormallik tespiti olarak da bilinen aykırı değer tespiti, bir girdi veri tabanındaki verilerin çoğunluğuyla ilgili olarak oldukça farklı, istisnai ve tutarsız olan nesnelere bulmayı amaçlayan veri madenciliğinde önemli bir araştırma problemi- dir. Aykırı değer, bu veri kümesinin geri kalanıyla tutarsız görünen bir gözlem (veya gözlem alt kümesi) olarak tanımlanır. Aykırı değerler, veri setinin doğal değişkenliği, ölçüm hataları ve kullanıcılar tarafından yapılan kayıt hataları ve uygulama hatalarından dolayı ortaya çıkabilir.<sup>8</sup> Aykırı değer tespiti tıp için çok önemlidir çünkü bu veriler önemli bilgilere ve genellikle kritik verilere dönüşür. Farklı çalışmalarda aykırı değer için farklı tanımlamalar yapılmıştır. Aykırı değer “veri kümesinin geri kalanıyla tutarsız görünen bir gözlem veya gözlem alt kümeleri” olarak tanımlanabilir. Başka bir deyişle aykırı değer, ait olduğu standart bir veri kümesinden sapan bir ögedir. Aykırı değer her zaman bir grubun ögesidir. X standardına göre normal olan bir değer, Y standardına göre aykırı değer olarak adlandırılabilir.<sup>9</sup> Aykırı değerler, hastalığın ortaya çıkması için en ilişkili özellikleri belirtir. Bu da hastalığın daha iyi tahmin edilmesini sağlar. Aykırı değerlerin saptanması, alan uzmanları için bazı yararlı bilgiler sağladığı için klinik araştırmalarda çok önemlidir. Aykırı değer tespiti, tıbbi araştırma alanında hastaları önceden alarma geçirmek için hayati uygulamalara sahiptir. Aykırı değerleri tıbbi alandan keşfetmek, alan uzmanlarına faydalı ve etkili bilgiler verir.<sup>10</sup>

Rutin sağlık testleri hemen hemen tüm gelişmiş ülkelerde olağan ve yaygındır. Önlemenin tedaviden daha ucuz olduğu ve herhangi bir hastalığın gelişiminin erken evrelerinde saptanmasının, hastaya hastalığı gelişimin ileri bir aşamasında keşfetmesinden daha fazla tedavi ve iyileşme şansı verdiği yaygın bir bilgidir. Rutin sağlık taramalarında kan analizleri büyük bir öneme sahiptir. Bu testlerin sonuçları, doktorun hastanın genel sağlığını belirlemek için dikkate aldığı ilk sonuçlardır.<sup>11</sup> Bu testlerden biri olan total kolesterol düzeyinin yüksek olması, kalp ve beden

sağlığı için çok önemli bir risk faktörünü oluşturur. Kanda kolesterol yükseldiğinde vasküler endotel tabakanın altında birikerek zaman içerisinde ateroskleroza yol açar. Kan damarlarında meydana gelen bu değişiklikler hem kalp hem de beyin damarlarında gerçekleşir. Endotel tabakasındaki değişiklikler rüptür ile sonuçlandığında kalp krizi veya inme ile sonuçlanır. Hastaların bu aşamaya gelmemesi için serum kolesterol düzeylerinin takibi önemlidir.<sup>12</sup> Bu çalışmanın amacı, serum total kolesterol için referans sınırların, aykırı değer yaklaşımı kullanılarak değerlendirilmesidir. Yaklaşımın arkasındaki temel varsayım, anormalliklerin saptanmasının tıbbi hataların engellenmesine yardımcı olacağı düşüncesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aykırı değer tespiti, geniş bir teknik yelpazesinin özelliklerini kapsar. Aykırı değerleri tespit etmek için kullanılan birçok teknik temelde aynıdır, ancak araştırmacılar tarafından seçilen farklı isimler vardır. Araştırmacılar çeşitli yaklaşımlarını aykırı değer tespiti, yenilik tespiti, anormallik tespiti, gürültü tespiti, sapma tespiti veya istisna madenciliği olarak tanımlamaktadır.<sup>13</sup> Literatürde aykırı değerleri belirlemek için önerilen çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Barnett ve Lewis tarafından aykırı değerlerin kapsamlı bir incelemesi yapılmış ve çalışmalarında aykırı değerleri tespit etmek için yaklaşık 100 farklı yöntemden bahsedilmiştir.<sup>14</sup> Aykırı değer belirleme teknikleri uygulama alanlarına, problem özelliklerine ve farklı araştırma alanlarına göre istatistiksel, en yakın komşu, spektral ayrıştırma, kümeleme, sınıflandırma, boyut indirgeme, hibrit algoritmalar ve yapay zekâ tabanlı algoritmalar başlıkları ile sınıflandırılmaktadır.<sup>15</sup> Farklı sınıflandırma şekilleri bulunmasına rağmen bu yöntemler genel olarak, tek ve çok değişkenli aykırı değer belirleme yöntemleri olarak isimlendirilmektedir. Tek değişkenli aykırı değerleri belirlemenin bir yolu, bir değişken için tüm puanları standart puanlara dönüştürmektir. Örnek boyutu küçükse (80 veya daha az vaka), standart puanı  $\pm 2,5$  veya üzerinde olan bir vaka aykırıdır. Örnek boyutu 80 vakadan büyükse, standart puanı  $\pm 3,0$  veya üzerinde olan bir vaka aykırıdır. Bu yöntem, aralık düzeyindeki değişkenler ve metrik olarak ele alınan sıra düzeyindeki değişkenler için geçerlidir.<sup>16</sup>

## BOX-PLOT YÖNTEMİ

Box-Plot yöntemi, tıp alanında en yaygın kullanılan tek değişkenli aykırı değer belirleme yöntemidir. Yönteme göre  $Q_3$  üçüncü çeyrek değer (75. persentil),  $Q_1$  birinci çeyrek değer (25. persentil) ve çeyreklikler arası genişlik [interquartile range (IQR)]= $Q_3-Q_1$  olmak üzere,

$$Q_1-1,5*IQR \text{ ve } Q_3+1,5*IQR \quad (1)$$

aralığında kalan gözlem değerleri hafif aykırı değer,

$$Q_1-3,0*IQR \text{ ve } Q_3+3,0*IQR \quad (2)$$

aralığında kalan gözlem değerleri ise aşırı aykırı değer olarak kabul edilmektedir.<sup>17</sup> Ortalama varyans test yöntemi, özellikle kalite denetiminde olmak üzere çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Tüm numunenin ortalamasından 3 standart sapma uzakta olan noktaları aykırı değerler olarak ele alır. Bu şekilde,  $\mu$  (ortalama) gözlem değerlerinin ortalamasını,  $\sigma$  (standart sapma) gözlem değerlerinin standart sapmasını göstermek üzere  $\mu \pm \sigma$  alanı gözlem değerlerinin yaklaşık %99,7'sine sahiptir. Bu nedenle, verilerin kalan çok küçük kısmı, daha basit ve anlaşılır olan aykırı değerler olarak kabul edilir. Bununla birlikte, ortalama varyans test yöntemi ve Box-Plot yöntemi çoğunlukla aynıdır. Box-Plot yöntemindeki  $Q_1-1,5*IQR$  ve  $Q_3+1,5*IQR$  aralıkları, veri setindeki gözlem değerlerinin %99,7'sini içerir. Sonuçlar ve olasılık dağılımları açısından ikisi arasında fark yoktur.<sup>18</sup> Çalışmada her bir cinsiyet ve yaş grubu için alt sınırların bulunmasında  $Q_1-1,5*IQR$ , üst sınırların bulunmasında ise  $Q_3+1,5*IQR$  formülleri kullanılmıştır.

Bu çalışmada, total serum kolesterol verileri ele alınmıştır. Çünkü kolesterol, insan sağlığı üzerindeki etkisi nedeniyle büyüyen bir sorundur. Sigara içimi, yüksek tansiyon ve yüksek kan kolesterolü, koroner kalp hastalığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu tespit edilen en net risk faktörleridir. Total serum kolesterol seviyesi, önde gelen ölüm nedeni olan koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığı, tüm kanser türlerinin toplamından daha fazla ölümden sorumludur. Total serum kolesterol seviyesi için çocuklar ve adölesanlarda  $<170$ mg/dL kabul edilebilir,  $170-199$  mg/dL sınırdaki yüksek ve  $\geq 200$  mg/dL yüksek olarak kabul edil-

mektedir. Erişkinler için ise bu değerler sırasıyla  $<200$  mg/dL,  $200-239$ mg/dL ve  $\geq 240$  mg/dL'dir.  $240$  mg/dL'nin üzerindeki değerler koroner kalp hastalığı açısından yüksek risk olarak kabul edilmektedir.<sup>19</sup> Bu nedenle, serum kolesterol düzeyinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi halk sağlığı için gereklidir.<sup>20</sup> Bu çalışmada, serum total kolesterol için sınır değerlerin bulunmasında Box-Plot yöntemi dikkate alınmıştır. Yöntem aşırı istatistik bilgi gerektirmeyen, istatistik tabloların kullanılmasına ihtiyaç duymayan, yorumlanması ve uygulanması kolay bir yöntem olduğu için tercih edilmiştir. Veriler, herhangi bir sebeple 1 Ocak 2023-11 Aralık 2023 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi polikliniklerine farklı nedenlerle başvurmuş, başvuru sonrası bir kısmı tanı almış, bir kısmı ise herhangi bir tanı almamış olan 1-93 arası yaşlara sahip 24.782'si kadın, 1-97 arası yaşlara sahip 17.403'ü erkek olmak üzere toplam 42.185 kişinin arşiv bilgilerinden yararlanarak retrospektif olarak elde edilmiştir. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 3 Kasım 2023 tarih ve 2011-KAEK-2 numarası ile etik kurul onayı alınmış, retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

## BULGULAR

Her bir cinsiyet için hem uluslararası kabul görmüş yaş gruplarına (adölesan-erişkin) hem de detaylandırılmış yaş gruplarına göre gözlem sayıları ve serum total kolesterol değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler **Tablo 1**'de verilmiştir.

**Tablo 1**'den de görüldüğü üzere cinsiyet ve yaş, aykırı değerler için sınırların belirlenmesinde rol oynamaktadır. Her bir cinsiyet için farklı yaş gruplarına göre serum total kolesterol için Eşitlik 1 kullanılarak elde edilen alt ve üst sınır değerler **Tablo 2**'de verilmiştir. **Tablo 2**'de de hem uluslararası kabul görmüş yaş grupları (adölesan-erişkin) hem de detaylandırılmış yaş grupları dikkate alınmıştır.

Literatürde yer alan değerler dikkate alındığında çocuk ve adölesanlar için serum total kolesterol değerinin  $<170$  mg/dL, erişkinlerde ise  $<200$  mg/dL olması "kabul edilebilir" olarak değerlendirilmektedir.

**TABLO 1:** Farklı cinsiyet ve yaş gruplarına ait gözlem sayıları ile serum total kolesterol değerleri için tanımlayıcı istatistikler.

Cinsiyet	Yaş	n	$\bar{X}$	SS	Q1	Medyan	Q3	IQR			
Erkek	Yaş grubu I	<12	335	150,41	39,90	129,60	149,10	166,30	36,70		
		12-17	462	159,22	69,00	123,38	142,20	167,15	43,78		
		18-49	6.635	181,72	48,06	150,30	178,00	207,20	56,90		
		50-64	5.412	175,20	44,88	144,50	172,20	202,78	58,28		
		>64	4.559	160,64	41,86	130,10	158,30	187,00	56,90		
	Yaş grubu II	≤18	955	153,94	57,17	124,60	143,60	166,20	41,60		
		≥19	16.448	174,07	46,17	142,80	170,70	201,30	58,50		
		Kadın	Yaş grubu I	<12	296	152,08	38,37	128,38	149,25	173,58	45,20
				12-17	436	150,85	41,97	128,63	146,45	166,38	37,75
				18-49	11.492	177,24	38,59	151,20	173,60	200,00	48,80
50-64	7.379			198,27	43,81	168,30	195,50	225,20	56,90		
>64	5.179			183,64	46,06	151,00	182,00	212,90	61,90		
Yaş grubu II	≤18	994	151,00	38,46	128,70	147,10	167,10	38,40			
	≥19	23.788	185,46	43,19	155,70	182,10	211,50	55,80			
Genel	Yaş grubu I	<12	631	151,19	39,19	128,60	149,20	169,30	40,70		
		12-17	898	155,15	57,54	126,88	144,30	166,53	39,65		
		18-49	18.127	178,88	41,74	150,90	175,00	202,60	51,70		
		50-64	12.791	188,51	46,37	157,00	185,90	216,90	59,90		
		>64	9.738	172,87	45,39	139,68	170,00	202,80	63,12		
	Yaş grubu II	≤18	1.949	152,44	48,56	127,20	145,50	166,60	39,40		
		≥19	40.236	180,80	44,13	150,70	177,60	207,5	56,80		

SS: Standart sapma; Q1: Birinci çeyreklik; Q3: Üçüncü çeyreklik; IQR: Çeyreklikler arası genişlik (interquartile range).

**TABLO 2:** Farklı cinsiyet ve yaş grupları için Box-Plot yöntemi kullanılarak elde edilen serum total kolesterol sınır değerleri.

Cinsiyet	Yaş	Sınır değerler			
Erkek	Yaş grubu I	<12	75-221		
		12-17	58-233		
		18-49	65-293		
		50-64	57-290		
		>64	45-272		
	Yaş grubu II	≤18	62-228		
		≥19	55-289		
		Kadın	Yaş grubu I	<12	61-241
				12-17	72-223
				18-49	78-273
50-64	83-311				
>64	58-306				
Yaş grubu II	≤18	71-225			
	≥19	72-295			
Genel	Yaş grubu I	<12	68-230		
		12-17	67-226		
		18-49	73-280		
		50-64	67-307		
		>64	45-297		
	Yaş grubu II	≤18	68-226		
		≥19	66-293		

Literatürde serum total kolesterol referans sınırları, çocuk ve adolesanlarda <170 mg/dL kabul edilebilir, 170-199 mg/dL sınırdaki yüksek ve ≥200 mg/dL yüksek olarak kabul edilmektedir. Erişkinler için ise bu değerler sırasıyla <200 mg/dL, 200-239 mg/dL ve ≥240 mg/dL'dir.

Bu sınırların daha netleştirilmesi gereklidir. Çünkü belirli bir değerden daha düşük/yüksek olması tedavide önem arz edecektir. Serum total kolesterol için çalışmadan elde edilen ve kullanılması önerilen yeni sınır değerler **Tablo 3**'te verilmiştir.

**Tablo 3**'te verilen sınırlar ve isimlendirmeler dikkatli incelendiğinde literatürde verilen sınırlara ve isimlendirmelere dokunulmadığı, ancak alt ve üst sınırlar için yeni değerler ve isimlendirmeler eklendiği görülecektir.

## TARTIŞMA

Hekimler, hastalarını klinik bulgularını referans verileri ile karşılaştırarak değerlendirirler. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile elde edilen verilere dayanarak teşhis koyar, prognozu tahmin eder ve tedaviyi düzenler. Bir hastanın klinik verileri belirli bir hastalığı karakterize edenlere benziyorsa, hekim o hastalık için ön tanda bulunur.<sup>21</sup> Referans aralıkları, sayısal laboratuvar raporlarının yorumlanmasında kullanılan en yaygın karar destek aracıdır. Laboratuvar sonuçları bu aralıklarla karşılaştırılarak yorumlandığından, referans

**TABLO 3:** Box-Plot yönteminden elde edilen sonuçlara göre serum total kolesterol için önerilen referans değerler.

Cinsiyet	Yaş	Düşük	Total Serum Kolesterol Referans Değerleri			
			Kabul edilebilir	Sınırdaki yüksek	Yüksek	Çok yüksek
Erkek	≤18	≤62	63-169	170-199	200-228	≥229
	≥19	≤55	56-199	200-239	240-289	≥290
Kadın	≤18	≤71	72-169	170-199	200-225	≥226
	≥19	≤72	73-199	200-239	240-295	≥296
Genel	≤18	≤68	69-169	170-199	200-226	≥227
	≥19	≤66	67-199	200-239	240-293	≥294

Literatürde serum total kolesterol referans sınırları, çocuk ve adölesanlarda <170 mg/dL kabul edilebilir, 170-199 mg/dL sınırdaki yüksek ve ≥200 mg/dL yüksek olarak kabul edilmektedir. Erişkinler için ise bu değerler sırasıyla <200 mg/dL, 200-239 mg/dL ve ≥240 mg/dL'dir.

aralıklarının kalitesi, sonucun yorumlanmasında sonucun kalitesi kadar büyük bir rol oynar.<sup>22</sup> Referans değerlerinin sağlıklı popülasyonlarda gözlemlenen dalgalanmaları tanımladığı artık yaygın olarak kabul edilmektedir. Sağlık durumunun bir göstergesi olarak kabul edildiğinden referans değerlerin belirlenmesi kritik öneme sahiptir.<sup>23</sup> Çalışmada ele alınan serum total kolesterol, lipid metabolizması ile ilgili hastalıkların tanısında kullanılan testlerden birisidir. Literatürde serum total kolesterol referans sınırları için çocuklar ve adölesanlarda <170 mg/dL olması “kabul edilebilir” olarak değerlendirilmektedir. Bu durum serum total kolesterol değerinin 10 mg/dL olması ile 160 mg/dL olması arasında bir farklılık olmadığı anlamına gelmektedir. Oysa 10 mg/dL hipokolesterolemi olarak tanımlanmaktadır. Hipokolesterolemi klinik bir patoloji olup farklı yaklaşımları gerektirir. Total kolesterolün referans değerlerin altında olması kardiyovasküler hastalık riskinin düşük olduğunu gösterse de ne kadar düşük olduğunun da klinik önemi gözükmemektedir. Sınır değer sağlıklı bireylerde gözlenebilecek en düşük ve yüksek değerleri göstermektedir. Benzer şekilde erişkinlerde serum total kolesterol değerinin ≥240 mg/dL olması yüksek kardiyovasküler hastalık riski olarak değerlendirilmektedir. Bu durumda da serum total kolesterol değerinin 250 mg/dL olması ile 500 mg/dL olması arasında bir farklılık olmadığı anlamına gelmektedir. Oysa aşırı yüksek total kolesterol değerleri farklı tanıları ve tedavileri düşündürmektedir. Total kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski belirlemede aşırı düşük ve aşırı yüksek konsantrasyonların değerlendirilmesinde sınır

değerlerin kullanılmasının klinik yararlılığı söz konusudur.

## SONUÇ

Referans değer tespiti kritik ve geniş bir çalışma alanı olmaya devam etmelidir. Yeni bir hastalığın semptomları gibi yararlı bilgiler içerebilecek olmasından dolayı, uzmanlar tarafından referans değerlerin belirli periyotlarla tekrarlı olarak gözden geçirilmesi ile hekimlerin daha bilinçli kararlar almalarına yardımcı olan temel bilgiler elde edilebilir. Total serum kolesterol değeri hem cinsiyet hem de yaş gruplarından etkilenmektedir. Uluslararası kabul görmüş mevcut referans değerler cinsiyet farklılığını dikkate almadan sadece farklı yaş grupları (adölesan-yetişkin) için kabul edilebilir, sınırdaki yüksek ve yüksek olmak üzere üç farklı kategori için söz konusudur. Özellikle “kabul edilebilir” kategorisi için bir alt sınırın, “yüksek” kategorisi için ise bir üst sınırın belirtilmemiş olması bir zafiyet olarak düşünülebilir. Bu zafiyetin, çalışmada önerilen yeni kategoriler ve bu kategorilere ait sınır değerleri kullanılarak ortadan kaldırılacağı sonucuna ulaşılmıştır. Çalışma, bir ön çalışma niteliğinde olup bir bakış açısı sağlama amacı taşımaktadır. Dolayısıyla, önerilerimizin yeni klinik araştırmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

## Teşekkür

Katkılarından dolayı Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi 3. sınıf öğrencileri Cavide Gözde YILMAZ, Esra CENGİZ, İbrahim Emir GEZEN, Emre KISAKOL, Yunus Emre TOROS, Sude YILDIZ, Talha Selim ŞİMŞEK, Oğuzhan DUYAR, Taha Kemal KARAYEL ve Yusuf İslam EMRE'ye çok teşekkür ederiz.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

## KAYNAKLAR

- Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. *Vet Clin Pathol.* 2009;38(3):288-98. [Crossref] [PubMed]
- Beasley CM Jr, Crowe B, Nilsson M, Wu L, Tabbey R, Hietpas RT, et al. Reference limits for outlier analyses in randomized clinical trials. *Ther Innov Regul Sci.* 2017;51(6):683-737. [Crossref] [PubMed]
- Higgins C. An introduction to reference intervals (1)-some theoretical considerations. *Point of Care The Journal of Near-Patient Testing & Technology.* 2012;11(1):2-5. [Crossref]
- Solberg HE. Establishment And Use Of Reference Values. In: Burtis CA, Ashwood E, Bruns D, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* 4<sup>th</sup> ed. Saunders; 2005. p.425-48.
- Haggström M. Establishment and clinical use of reference ranges. *WikiJournal of Medicine.* 2014;1(1). [Crossref]
- Leese M. Outlier detection in psychiatric epidemiology. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 1997;6(3):155-8. [Crossref] [PubMed]
- Rana P, Pahuja D, Gautam R. A critical review on outlier detection techniques. *International Journal of Science and Research.* 2014;3(12):2394-403. [Link]
- Rajwar SK, Mukherjee I, Manjhi PK. Anomaly detection using outlier detection methods: a survey. *International Journal of Management, Technology And Engineering.* 2018;8(12):4284-90. [Link]
- Gaspar J, Catumbela E, Marques B, Freitas A. A systematic review of outliers detection techniques in medical data: preliminary study. *HEALTHINF 2011: Proceedings of the International Conference on Health Informatics; 2011 Jan 26-29; Rome, Italy; 2011. p.575-582. [Crossref]*
- Rajeswari N, Nachammai S, Jemima PE, Rajeswari AM. Unexpected health issues prediction in medical data using apriori rare based outlier detection method. *VITECoN 2019: International Conference on Vision Towards Emerging Trends in Communication and Networking; 2019 March 30-31; Vellore, India; 2019. p.1-6. [Crossref]*
- Chrominski K, Tkacz M. Comparison of outlier detection methods in biomedical data. *Journal Of Medical Informatics&Technologies.* 2010;16:89-94. [Link]
- Dirican E, Çolak C, Akkuş Z. Toplam Kolesterol, Ldl, Hdl ve Trigliserit seviyelerinin yaşa göre değişiminin farklı regresyon modelleriyle incelenmesi [The investigation of total cholesterol, Ldl, Hdl and Triglycerides levels with respect to age by different regression models]. *Dicle Tıp Dergisi.* 2017;44(1):81-9. [Crossref]
- Hodge VJ, Austin J. A survey of outlier detection methodologies. *Artif Intell Rev.* 2004;22(2):85-126. [Crossref]
- Barnett V, Lewis T. *Outliers in Statistical Data.* 1<sup>st</sup> ed. Great Britain: John Wiley & Sons; 1978.
- Samara MA, Bennis I, Abouaissa A, Lorenz P. A survey of outlier detection techniques in IoT: review and classification. *J Sens Actuator Netw.* 2022;11(1):4. [Crossref]
- Vijendra S, Pathak S. Robust outlier detection technique in data mining: a univariate approach. *Comput Sci. ArXiv.* 2014. [Link]
- Smiti A. A critical overview of outlier detection methods. *Comput Sci Rev.* 2020;38(1):100306. [Crossref]
- Alharbe N, Rakrouki MA, Aljohani A. A healthcare quality assessment model based on outlier detection algorithm. *Processes.* 2022;10(6):1199. [Crossref]
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Dislipidemi Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* 9. Baskı. Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.; 2021. [Link]
- Tharu BP, Tsokos CP. A statistical study of serum cholesterol level by gender and race. *J Res Health Sci.* 2017;17(3):e00386. [PubMed]
- Solberg HE, Gräsbeck R. Reference values. *Adv Clin Chem.* 1989;27:1-79. [Crossref] [PubMed]
- Jones G, Barker A. Reference intervals. *Clin Biochem Rev.* 2008;29 Suppl 1(Suppl 1):S93-7. [PubMed] [PMC]
- Jyothi PN, Lakshmi DR, Rama Rao KVS. A supervised approach for detection of outliers in healthcare claims data. *JESTR.* 2020;13(1):204-13. [Crossref]