

Hastane Biyokimyasal Verilerinden Sağlıklı Alt Grubun Belirlemesi: Bhattacharya Prosedürü

Gülhan OREK C TEMEL¹, Havva Didem OVLA¹,
Didem DER C YILDIRIM¹, Hakan KALAFAT²

ÖZ

Biyokimyasal testlerin, klinisyenlerin verdiği kararlarda önemli rol oynaması, her bölgenin ve her laboratuvarın farklı biyokimyasal sonuçlara sahip olmasını gerektirmi tir. Referans popülasyon, hastane verilerinden elde edildi i zaman sağlıklı ve hasta grupları birbirine karır. Bhattacharya prosedürü kullanılarak bu karırık verilerden sağlıklı alt grup elde edilebilir. Bu çalışmanın amacı, hastane verileri ile referans aralık hesaplaması yapılırken, sağlıklı popülasyonun seçimini sağlayacak Bhattacharya prosedürlerini tanıtmak ve Aspartat Transaminaz (AST) parametresi için bir uygulama yapmaktır. Bhattacharya yönteminin kullanılabilmesi için büyük veri setlerine ihtiyaç vardır (n = 8000). Çalışmada Bhattacharya yönteminin adımlarını anlatmak için Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların kayıtlı 40.486 bireye ait Aspartat Transaminaz (AST) ölçümleri kullanılmıştır. Aynı veriler kullanılarak parametrik olmayan yöntemle de referans aralık hesabı yapılmıştır. Parametrik olmayan yöntemle referans aralığı %95 güvenle [12.28-49.00] aralığında hesaplanmıştır. Bhattacharya yöntemine göre [7.10-32.26] olarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında parametrik olmayan yöntemle göre Bhattacharya yönteminin referans aralığı daha dar bir aralıkta çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bhattacharya yöntemi; sağlıklı alt grup; referans aralık; AST.

Determination of Healthy Sub-Group from Hospital Biochemical Data: Bhattacharya Procedure

ABSTRACT

Since biochemical tests play an important role in the decisions of clinicians, it become necessary for each region and each laboratory to have different biochemical results. When the reference population is obtained from hospital data, the healthy and the diseased groups are also mixed. By using Bhattacharya procedure, it is possible to have a healthy sub-group out of the mixed data. The main objective of this study is to introduce Bhattacharya procedure that will provide a healthy selection of population while calculating the reference interval by using hospital data, and to have a practice for Aspartat Transaminase (AST) parameter. Big data set is required in order to use Bhattacharya method (n = 8000). Aspartat Transaminase (AST) data of 40.486 registered individuals applying only once to the polyclinic of Health, Research and Application Hospital of Mersin University, Clinic Biochemical Laboratory is used in this study. Reference interval is also calculated by using the nonparametric method and the same data. In the nonparametric method, the reference interval is calculated in the range of [12.28-49.00] with 95% confidence. According to Bhattacharya method, it is calculated as [7.10-32.26]. The comparison of the results shows that in Bhattacharya method, the reference interval is narrower in comparison to the nonparametric method.

Keywords: Bhattacharya method; healthy sub-group; reference interval; AST.

G R

Klinisyenlerin %80'ni medikal kararlarını laboratuvar sonuçlarına dayandırmaktadır (1). Bu nedenden dolayı günümüzde biyokimyasal testlerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Biyokimyasal test sonuçlarının yorumlanmasında sıklıkla kullanılan yöntem referans aralık yöntemidir. Ancak kontrol edilemeyen (yaş, cinsiyet...), kontrol edilen (açlık durumu, hamilelik...) etkenler, coğrafik yerleşime bağlı genetik etkenler ve laboratuvar kaynaklı etkenlerden dolayı her

¹ Mersin Üniversitesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilimler A.D.

² Ordu Devlet Hastanesi, Biyokimya A.D.

Correspondence: Gülhan OREK C TEMEL e-posta: gulhan_orekici@hotmail.com

Geli Tarihi / Received: 10.07.2014 Kabul Tarihi / Accepted: 09.03.2015

laboratuvar ve bölge farklı biyokimyasal sonuçlara sahiptir. Dolayısıyla da kontrol edilen ve edilemeyen tüm etkenler dikkate alınarak, her bölge ya da laboratuvar için ayrı referans aralığı hesaplanmalıdır. Bu durum referans aralığı konusunu daha da önemli hale getirmiştir (2,3). Bu nedenle referans aralıklarının belirlenmesi, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards; Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi) ve IFCC (International Federation of Clinical Chemistry; Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu) önerilerine göre yapılmaktadır (4,5).

Referans aralık hesaplanırken öncelikle referans popülasyonunun iyi belirlenmesi gerekir. Referans popülasyonu kişinin kendisi (kişinin sağlıklı dönemlerinde elde edilmiş olan test sonuçları), hastane dışı (sağlıklı varsaydığımız popülasyon) veya hastane popülasyonu olabilir (6-7). Referans popülasyonun belirlenmesi Direkt (Doğrudan) Örnekleme Yöntemi ve İndirekt (Dolaylı) Örnekleme Yöntemi ile belirlenmektedir.

IFCC ve NCCLS'nin referans değerlerin hesaplanmasıyla ilgili standartları referans bireylerin direkt örnekleme ile seçilmelerini önermektedir. Bu yöntemde, belirlenmiş kriterlere göre hazırlanan anket formları doldurulup, sonra bireylerin tetkikleri yapılmaktadır.

Direkt örnekleme yöntemi uygulama zorlu olduğu nedeniyle fazla önem kazanamamıştır, birçok araştırmacıyı kullanılabilirliği kolay yöntemler bulmaya zorlamıştır. İndirekt örnekleme yöntemi ise analiz sonuçlarının kayıtlı bulunduğu veri tabanından belli kurallara uygun şekilde test sonuçlarının seçilmesidir. Ancak uygulamada genellikle herhangi bir kriter dikkate alınmadan tüm sağlıklı bireyler olduğu gibi çalışmaya dahil edilmektedir. Bu yöntem daha pratik bir yöntemdir.

Bu çalışmanın amacı, hasta ve sağlıklı grupların birbirine karşıtı hastane verileri ile referans aralık hesaplaması yapılırken, sağlıklı popülasyonun seçimini sağlayacak Bhattacharya prosedürlerini tanıtmak ve Aspartat Transaminaz (AST) parametresi kullanılarak bu yöntemle bir uygulama yapmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bhattacharya Prosedürü

Bilindiği üzere, biyolojik ve tıbbi değişkenler genellikle normal dağılım göstermezler. Çünkü biyokimyasal ölçümlere ait dağılımlar birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler alt grup olarak alınarak, dağılımları incelenmelidir. Bu alt grupların dağılımları iç içe girip birbirlerinin üzerine örtebilir (8). Normal dağılmayan bir popülasyondan elde edilen alt gruplar da normal dağılmamaktadır.

İndirekt yöntemle veriler hastane verilerinden elde edilir. Böyle bir durumda da sağlıklı ve hasta grupları birbirine karşıdır. Başlangıçta verileri ayırtmak için uç değer kontrolü yaparak referans aralık hesaplamak sorun yaratabilir. Hastane verilerinden Bhattacharya prosedürü kullanılarak sağlıklı alt grup elde edilebilir. Bhattacharya, çakışık (örtüşen) normal dağılımlar için grafiksel bir yöntem önermiştir (9).

İlk olarak elde edilen tüm veriler h sınıf aralığı olmak üzere, eşit aralıklı olarak sınıflandırılır. Her sınıfın orta

noktası belirlenir. Her sınıfa karşılık gelen frekansların logaritma veya \ln (log_y veya $\ln y$) değerleri alınır. Her sınıfa karşılık gelen frekansların logaritmaları ya da \ln değerleri bir sonraki sınıfa karşılık gelen frekansların logaritmaları veya \ln değerlerinden çıkartılarak Δ (log_y veya $\ln y$) değerleri elde edilir. Her bir orta değer ile elde edilen Δ değerleri için saçılım grafiği çizilir. Elde edilen grafikte noktalardan kendi içinde doğrusal özellik gösterenler, sağlıklı veri olarak kabul edilir. Bu noktalara ait y değeri verinin y -ekseninde 0 'ı kestiği x noktası μ değerini verir. σ değeri yardımıyla metoda ait ortalama ve varyans değerleri, E değeri 1 ve E değeri 2 'de verilmiştir.

$$\mu_j = \bar{y} + h/2 \quad (1)$$

$$\sigma^2 = h/e \cdot \text{im} - h^2/12 \quad (2)$$

Bu şekilde oluşturulan artık sağlıklı olduğu kabul edilen referans aralıkları parametrik yöntem kullanılarak E değeri 3 yardımı ile hesaplanır.

$$(\mu_i - 2\sigma_i - \mu_i + 2\sigma_i) \text{ (alt sınır - üst sınır)} \quad (3)$$

Bu yöntemin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bhattacharya yöntemin kullanılabilmesi için büyük veri setlerine ihtiyaç vardır ($n > 8000$). Ayrıca Bhattacharya analizinde, referans aralık çok yüksek oranda dağınık olabilir. Veri büyük ölçüde normal dağılıma uygun olmalıdır. Dağılım çarpıklıkla birlikte daha yüksek üst referans limiti bulma eğilimi artmaktadır. Bir diğer dezavantajı ise elde edilen referans aralıkları o hastanenin belli bir dönemini yansıtmakta ve diğer hastaneden hastaneye farklılıklar gösterebilmektedir. Bu şekilde saptanan referans aralıklarının daha genel bir hasta popülasyonuna uygulanması sakıncalı görülmektedir (10,11).

statistik Analiz

Çalışmaya ait veriler, retrospektif olarak toplanmıştır. Herhangi bir dağılım kriterine göre ayıklama yapılmaksızın, Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 2013-2014 yılları arasında sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların kayıtlı 40486 bireye ait AST ölçümleri kullanılmıştır. 40486 veriye ait uç değer kontrolü yapılmış ve 743 veri uç değer olarak atılmıştır. Geriye kalan 39743 verinin minimum değeri 8, maksimum değeri 67 olarak hesaplanmıştır. Ortalaması 22.90 standart sapması 8.91'dir. Dağılımın normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir.

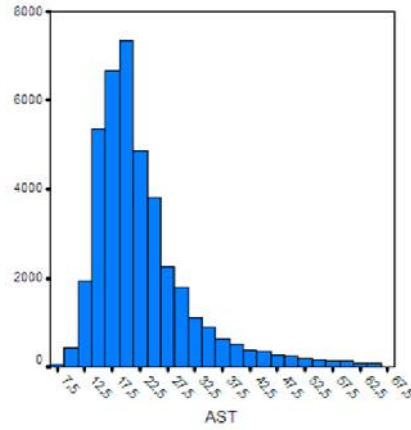
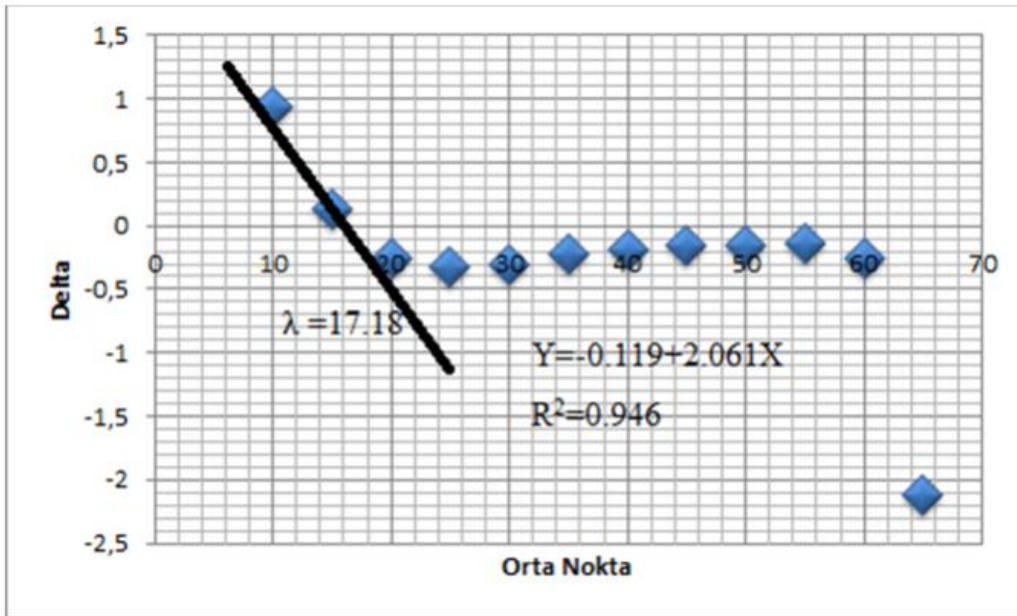
BULGULAR

AST ölçümüne ait çizilen histogram grafiği E değeri 1 'de verilmiştir (E değeri 1). Verilerin dağılımına bağlı olarak hem parametrik/ parametrik olmayan yöntem ile hem de Bhattacharya yöntemi kullanılarak referans aralık hesaplanmıştır. Dağılım normal dağılıma uyumlu bulunmamıştır ($p < 0.001$). Bu sebeple verilere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Parametrik olmayan yöntem ile referans aralığı %95 güven düzeyinde [12.28-49.00] aralığında hesaplanmıştır.

Bhattacharya yönteminde ilk olarak elde edilen tüm veriler sınıf aralığı 5 olmak üzere, eşit aralıklı olarak sınıflandırılmıştır. Her sınıfın orta noktası ve her sınıf değerine karşılık gelen frekansların logaritma değerleri alınarak Δ değeri Tablo 1'deki gibi hesaplanmıştır.

Tablo 1. Bhattacharya yönteminin uygulama adımları tablosu

Alt Sınır	Üst Sınır (-den az)	Orta Nokta	Sıklık	Log(sıklık)	Delta
7,5	12,5	10	1154	3,062206	0,931142
12,5	17,5	15	9848	3,993348	0,134113
17,5	22,5	20	13411	4,127461	-0,26569
22,5	27,5	25	7274	3,861773	-0,3197
27,5	32,5	30	3484	3,542078	-0,31137
32,5	37,5	35	1701	3,230704	-0,21702
37,5	42,5	40	1032	3,01368	-0,18566
42,5	47,5	45	673	2,828015	-0,1615
47,5	52,5	50	464	2,666518	-0,14932
52,5	57,5	55	329	2,517196	-0,13698
57,5	62,5	60	240	2,380211	-0,25636
62,5	67,5	65	133	2,123852	-2,12385

**ekil 1.** AST parametresine ait çizilen histogram grafi**ekil 2.** Orta noktalar ile delta değerleri arasındaki saçılım diyagramı

Her bir orta değer ile elde edilen delta değerleri için çizilen saçılım grafi ekil 2'de verilmiştir (ekil 2).

Alt sınıflardaki doğrusal ilişki korelasyon katsayısı hesaplanarak bakılmıştır. Bhattacharya yöntemine göre istatistik açıdan anlamlı olan alt grup kümesi saıklıklı veri grubu olarak kabul edilir. 7.5-12.5; 12.5-17.5; 17.5-22.5 alt

sınıflarındaki dağılım incelendiğinde doğrusal ilişkinin var olduğu görsel olarak görülmektedir. Bu alt grup saıklıklı alt grup olarak kabul edilip edilmediğinin kontrolü için korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Saıklıklı olduğu düşünülen alt gruptaki orta nokta ile delta arasındaki korelasyon katsayısı 0.946 olarak hesaplanmıştır.

Bu katsayı istatistik açıdan anlamlı çıkmı tır ($p<0.001$). Geriye kalan gruptaki orta noktalar ile delta arasındaki korelasyon katsayısı 0.393 olarak hesaplanmıştır. Sa lıklı alt grup için hesaplanan regresyon denklemi $Y=-0.119+2.061X$ eklindedir. Do runun y-ekseninde 0'ı kesti i de eri ise 17.18'dir. Buradan hareketle ortalama ve standart sapma de erleri E itlik 1 ve E itlik 2 yardımı ile hesaplanabilir.

$$\mu=17.18+(5/2)=19.68$$

$$s^2=5/0.120-5^2/12=39.58$$

$$s=6.29$$

Bhattacharya yöntemine göre ortalama de er 19.68 ve standart sapma 6.29 E itlik 3' de yerine konularak ($19.68\pm 2\times 6.29$) referans aralık [7.10-32.26] olarak hesaplanmıştır.

TARTI MA VE SONUÇ

Bhattacharya'nın 1967 yapımı oldu u çalı ma indirekt yöntemle referans aralıklarının belirlenmesi için temel olu turmu tur (9). Yöntemin kullanılabilmesi için büyük veri setlerine ihtiyaç vardır (n 8000). Sınıf aralı ı keyfi olarak belirlenmektedir ve bu aralık de i tikçe sa lıklı alt gruplarda de i mektedir. Bu sorun ancak büyük veri setlerinde giderilebilmektedir. Bu yöntemin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bhattacharya analizinde, referans aralı ı çok yüksek oranda da ılıma ba ımlıdır. Veri büyük ölçüde normal da ılıma uygun olmalıdır. Da ılım çarpıklıkla tikçe daha yüksek üst referans limit bulma olasılı ı artmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalı mada hem veriler normal da ılıma uygun olmadı ında kullanılan parametrik olmayan yöntem ile hem de herhangi hariç tutma kriterine göre ayıklama yapmaksızın kullanılan Bhattacharya yöntemine göre referans aralık hesaplaması yapılmı tır. Hastane verileri kullanılarak referans aralık hesaplaması yapıldı ından hesaplanan referans aralık hastanenin belli bir dönemini yansıtmaktadır. Bu nedenle daha genel bir hasta popülasyonuna uygulanması sakıncalı görülmektedir. Aynı veri seti üzerinde AST ölçümüne ait referans aralık sonuçları kar ıla tırıldı ında Bhattacharya yönteminin referans aralı ı daha dar bir aralıkta çıktı ı görülmü tür.

KAYNAKLAR

1. clpmag.com [Internet].Utah Governor Huntsman recognizes medical laboratory week. Clinical Lab Products. Issue Stories. May 2006. [Updated: 2006 May; cited: 2013]. Available from: http://www.clpmag.com/issues/articles/2006-05_03.asp.
2. Shirts HB, Wilson AR, Jackson BR. Partitioning reference intervals by use of genetic information. Clinical Chemistry. 2011; 57(3): 475-81.
3. Kataye A, Balciza C, Seccombe DW. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results. Is there a better way? Clinical chemistry / estimating reference intervals. Am J Clin Pathol. 2010; 133(1): 180-6.

4. Clinical and laboratory standards institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. Third Edition. CLSI document C28-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
5. International federation of clinical chemistry and international committee for standardization in hematology: Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part I. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem. 1987; 25(5): 337-42.
6. Solberg HE, Grasberck R. Reference values. Adv Clin Chem. 1989; 27(1): 1-79.
7. Nagayama I, Yamamoto K, Saito K, Kuzuya T, Saito T. Subject-based reference values in thyroid tests. Endocrine Journal. 1993; 40(5): 557-62.
8. Baadenhuijsen H, Smit JC. 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.
9. Bhattacharya CG. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components. Biometrics. 1967; 23(1): 115-35.
10. Calleja J. Bhattacharya analysis. AACB SES; 2010; Sydney. Available from: <http://oldsite.aacb.asn.au/files/File/SES/2010/AQ/1130-1200%20Calleja.pdf>.
11. Usta M. Koagülasyon testlerinin referans aralıklarının indirekt belirlenmesinde bhattacharya ve hoffman metodlarının kalite kontrol prosedürleri olarak kar ıla tırılması [Uzmanlık Tezi]. stanbul: T.C. Sa lık Bakanlı ı stanbul E itim ve Ara tırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı; 2009.