

## Edirne ve çevresinde yaşayan bireylerde referans aralıklarının belirlenmesi: plazma lipid profili

### *Determination of reference values in the individuals living Edirne and neighborhood region: plasma lipid profile*

Hakan ERBAŞ, Sevil DEMİRKIRAN, Şendoğan GÜLEN

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

#### ÖZET

**Amaç:** Edirne ve çevresinde yaşayan bireylerin trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol referans değerlerinin belirlenerek, yöre insanının hiperlipidemi ile yakından ilişkili olan aterosklerotik kalp damar hastalıkları açısından potansiyel risk tablosunu ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve doğum yeri Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ olan hastaların plazma trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve yöremize ait plazma lipid profili belirlenmiştir.

**Bulgular:** Tüm yaş grupları için ortalama trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol değerleri bulunmuştur. Trigliserid düzeyleri erkeklerde kadınlara göre, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

**Sonuçlar:** Edirne ve çevre illerinde yaşayan bireylerde aterosklerotik kalp hastalıkları yönünden direk ilişkili olan plazma trigliserid, LDL ve total kolesterol düzeyleri oldukça yüksek, bu hastalıklara karşı koruyucu bir faktör olarak gösterilen HDL kolesterol değerlerinin düşük bulunması, yöremiz insanının bu hastalıklara karşı oldukça duyarlı olabileceğinin bir göstergesidir.

**Anahtar Kelimeler:** Trigliserid, kolesterol, LDL, HDL, referans aralık.

#### SUMMARY

**Objective:** To determine the reference intervals for triglyceride, LDL, HDL and total cholesterol in the individuals living Edirne and neighborhood region and therefore, to present any possible risk factors to face with for the development of coronary artery diseases which were associated with hyperlipidemia in these population.

**Study Design:** Patients, born and lived in Edirne, Kırklareli and Tekirdağ, applied to Hospital of Trakya University Faculty of Medicine included in this study and their plasma triglyceride, LDL, HDL and total cholesterol levels were determined. Obtained data were statistically treated to establish the regional reference values.

**Results:** The mean plasma triglyceride, LDL, HDL and total cholesterol levels were determined for all the age groups. Although triglyceride levels were higher in men when they were compared to women, LDL, HDL and total cholesterol levels were found to be higher in women ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Finding of both the high plasma triglyceride, LDL and total cholesterol that were found to be directly associated with increased risk of developing coronary artery diseases and low HDL cholesterol levels that also reported to have a protective role on these conditions may indicate that the regional population might be sensitive for developing coronary artery disease.

**Key words:** Triglycerides, cholesterol, LDL, HDL, reference intervals.

#### GİRİŞ

“Sağlıklı olma” veya “bütünüyle sağlıklı olma” durumu mevcut olmayan bir kavramdır. Bir hastalık tablosuyla hastanın durumu arasındaki uyumun araştırılması ya da sağlık derecesinin belirlenmesi için referans verileri kullanılır.

#### Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ  
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı, 22030; Edirne  
Tel: 0284 2357642/1620 - 0533 06339024  
Fax: 0284 2352730  
e-mail: herbas@trakya.edu.tr

ır. Laboratuvar incelemelerini yorumlarken normal referans değerlerinin yanı sıra hastalık durumunda oluşabilen laboratuvar değerlerinin de bilinmesi gerekir (1).

Referans değerlerinin elde edilmesi için ideal yaklaşım; her bir laboratuvarın lokal olarak hizmet ettiği bölgede sağlıklı bireylerden uygun örnekleme yoluyla elde edeceği örneklerin değerlendirilmesi prensibine dayanmaktadır (2). Her bir biyokimyasal testte tüm dünya halkları için geçerli olabilecek bir referans aralık verilmesi teorik olarak olası ise de genetik, sosyoekonomik ve beslenme alışkanlıkları yönünden

oldukça büyük farklılıklar gösteren bireylerin aynı referans aralıklarla, sağlıklı olup olmadıklarının değerlendirilmesi mümkün değildir. Kaldı ki aynı ülkenin farklı bölgelerinde yaşayan bireyler arasında bile bir takım farklılıklar ortaya çıkabilmektedir.

Bütün bu faktörlere karşın yöresel referans değer analizi yapmak ve daha sağlıklı sonuçlara ulaşmak çoğu zaman belirli bir zaman ve uğraş gerektirir. Bu durum laboratuvara ekonomik bir yük getirmesi nedeniyle de bir kenara itilebilmekte ve bir çok laboratuvar için kolayına kaçarak üretici firma tarafından dünyanın başka bir yerinde belirlenmiş referans değerlerini kullanılmaktadırlar (3). 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kabul edilen "Klinik Laboratuvar Geliştirme Regülasyonu" kurallarına göre referans değerlerin transferlerine izin verilmiştir. Ancak her bir laboratuvarın bu değerleri kendi içinde değerlendirmeleri ve uymayan bölümlerin belirlenerek düzeltilmesi gereği açık olarak vurgulanmıştır (4). Bu standartlara göre her laboratuvar söz konusu referans değerini kendi hasta toplumuna uygunluğunu verilerle göstermek durumundadır (3).

Referans değerlerinin belirlenmesinde çeşitli matematiksel hesaplamalar kullanılmaktadır (1). Son yıllarda hızlı bilgisayar programlarının hastanelerde kullanılması ile laboratuvar değerleri konusunda bilgiye ulaşmak son derece kolaylaşmıştır. Çeşitli klinik durumlarda laboratuvar değerleri değişebilir. Bu veriler ayıklandıktan sonra her bir laboratuvar değeri için referans aralık daha güvenilir bir şekilde belirlenebilmektedir (5, 6). Referans aralıkların bu şekilde (indirek yöntem) belirlenmesi Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC) tarafından tavsiye edilen yöntemlerden biridir (1, 7). Referans değerlerinin belirlenmesinde bir sonraki basamak, alınan verilerin işlenmesi ve değerlendirilmesidir. Bu amaçla Dr. Solberg tarafından geliştirilen RefVal istatistik programı elde edilen verileri ayıklayarak normalize etmektedir.

Edirne, Tekirdağ ve Kırklareli'nde doğan ve yaşayan bireylerin plazma lipid referans profili-

nin çıkarılması, bu bireylerin kalp ve damar hastalıkları riski yönünden durumunu ortaya koyacak ve laboratuvarımızın bu konudaki önemli bir eksikliğini de gidermiş olacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada 1.10.2002-1.10.2003 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Polikliniklerine başvuran hastalardan alınan kan örnekleri Beckman Coulter Synchron LX-20 Otoanalizör (Beckman Coulter, USA) kullanılarak plazma trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol konsantrasyonları ölçülmüştür.

Bu çalışmada yöresel lipid profili referans değerlerinin belirlenmesi amaçlandığından doğum yeri Edirne, Kırklareli ve Tekirdağ olan ve bu illerde oturan tüm yaşlardaki bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Laboratuvar değerleri aşırı yüksek veya aşırı düşük olan bireyler, doğum yeri, yaş, cinsiyet ve doğum tarihi gibi demografik verileri eksik olan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Alınan veriler öncelikle Microsoft Excel bilgisayar programı kullanılarak ayıklandıktan ve yaşlara göre gruplandıktan sonra referans değerlerin çıkarılması için Dr. H. E. Solberg (Department of Clinical Chemistry, Riskhospitalet, Oslo, Norveç) tarafından geliştirilen RefVal programı ile değerlendirmeye alınmıştır (8). RefVal, IFCC'nin referans değerlerin istatistiksel değerlendirilmesi için tavsiye ettiği yöntemleri içeren bir bilgisayar programıdır (9).

Her bir lipid parametresinin erkek ve kadın gruplar arasındaki karşılaştırmasında Student's t-testi kullanıldı. Elde edilen p değerleri 0.05'den küçük ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Plazma trigliserid düzeyleri 15,188, LDL kolesterol düzeyleri 10,544, HDL kolesterol düzeyleri 11,146 ve total kolesterol düzeyleri 15,329 hasta için değerlendirmeye alınmıştır. Plazma trigliserid düzeyleri 0-9 ve 10-14 yaş grubu hariç tüm gruplar için erkeklerde, kadın-

**Tablo 1:** Çeşitli yaş gruplarındaki erkek ve kadın bireyler için saptanan trigliserid (mg/dl) referans aralıkları (%2,5-%97,5 ve 0.90 güven aralığı)

Yaş (yıl)	Erkek				Kadın				p
	n	Min	Maks	m	n	Min	Maks	m	
0-9	102	18	243	87.0	126	19	220	94.9	0.900
10-14	99	28	248	88.0	110	25	232	72.4	0.190
15-19	109	28	246	76.0	146	24	168	65.0	0.050
20-29	222	30	327	100.0	444	23	241	76.3	0.001
30-39	514	37	330	132.0	901	24	252	88.9	0.001
40-49	1192	35	398	143.4	2549	31	268	104.2	0.001
50-59	1433	37	299	120.7	2614	36	285	113.0	0.001
60-69	1053	31	237	104.9	1679	37	280	116.2	0.001
70 >	873	30	222	97.5	1049	39	273	109.4	0.001
Tüm	5597	32	323	117.0	9591	31	269	105.1	0.001

**Tablo 2:** Çeşitli yaş gruplarındaki erkek ve kadın bireyler için saptanan total kolesterol (mg/dl) referans aralıkları (%5-%95 ve 0.90 güven aralığı).

Yaş (yıl)	Erkek				Kadın				p
	n	min	maks	m	n	min	maks	m	
0-4	41	84	228	146.5	43	68	227	149.6	0.760
5-9	60	116	238	174.1	83	113	221	159.5	0.168
10-14	101	101	255	169.0	86	104	227	160.7	0.333
15-19	107	107	231	154.4	149	99	227	155.2	0.891
20-24	105	98	218	152.3	205	107	237	163.9	0.011
25-29	120	107	254	171.9	259	119	244	173.0	0.821
30-34	201	121	274	190.0	367	111	250	178.0	0.004
35-39	327	123	266	186.9	534	122	251	183.5	0.253
40-44	569	116	266	190.0	946	128	254	189.7	0.896
45-49	631	125	266	189.2	1616	133	271	199.5	0.001
50-54	767	119	273	189.5	1533	137	283	205.0	0.001
55-59	691	120	262	185.8	1092	138	278	204.7	0.001
60-64	567	100	255	173.5	914	132	280	201.6	0.001
65-69	504	100	249	174.6	782	123	274	194.3	0.001
70 >	877	106	254	173.9	1052	123	263	190.4	0.001
Tüm	5668	111	263	181.1	9661	126	270	194.1	0.001

**Tablo 3:** Çeşitli yaş gruplarındaki erkek ve kadın bireyler için saptanan LDL-kolesterol (mg/dl) referans aralıkları (%5-%95 ve 0.90 güven aralığı).

Yaş (yıl)	Erkek				Kadın				p
	n	min	maks	m	n	min	maks	m	
0-4	25	36	151	92.1	26	28	157	87.8	0.704
5-9	49	56	150	100.2	60	47	140	96.4	0.480
10-14	75	44	174	103.0	62	45	154	95.1	0.266
15-19	68	41	147	92.1	91	52	156	95.9	0.470
20-24	55	46	148	96.9	127	47	164	101.4	0.389
25-29	75	63	174	111.0	168	46	160	104.4	0.169
30-34	135	62	207	124.5	247	52	173	112.9	0.010
35-39	217	62	189	116.7	345	59	176	115.8	0.782
40-44	377	52	181	120.4	657	65	180	122.9	0.280
45-49	446	53	184	118.9	1193	61	188	126.9	0.001
50-54	560	56	191	119.6	1161	72	203	133.2	0.001
55-59	478	56	188	120.0	832	64	198	131.7	0.001
60-64	380	51	186	115.1	649	58	195	126.9	0.001
65-69	320	54	175	113.4	513	60	189	124.5	0.001
70 >	537	50	174	111.2	620	60	182	120.8	0.001
Tüm	3797	57	183	115.8	6747	66	189	124.2	0.001

lara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Ortalama trigliserid düzeylerine bakıldığında açık farkla erkeklerdeki değerlerin kadınlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir ( $p<0.001$ ) (Tablo 1). Erkek bireylerden plazma trigliserid konsantrasyonu risk faktörü olan 200 mg/dl'nin üzerinde olanlar %11 iken, bu oran kadınlarda %8 civarındadır.

Total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri özellikle 45 yaşından sonra kadınlarda erkeklerle göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 2 ve 3). Ancak 30-34 yaş grubunda erkek deneklerin total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri kadın deneklerden daha yüksekti ( $p<0.01$ ). Tüm yaş grupları için ortalama değerlere bakıldığında kadınlarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi erkeklerle

re oranla daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Yöre halkının total kolesterol düzeyi yüksek risk faktörü olarak kabul edilen 200 mg/dl'nin üzerinde olan bölümü erkekler arasında %31 iken, bu oran kadınlarda %44 olarak belirlenmiştir. Yöre halkının aterosklerotik kalp hastalığı için yüksek risk olarak kabul edilen 130 mg/dl üstünde LDL-kolesterolü olan bölümü, erkeklerin %33'ünü, kadınların ise %42'sini oluşturmaktadır.

HDL-kolesterol düzeyleri 10 yaşından sonraki tüm yaş gruplarında kadınlarda, erkeklerle göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 4). Yöre halkında HDL-kolesterol düzeylerinin yüksek risk grubu olarak belirtilen 35 mg/ml'nin altında olan değerleri erkekler için %20.3, kadınlar için ise %7 olarak saptanmıştır.

**Tablo 4:** Çeşitli yaş gruplarındaki erkek ve kadın bireyler için saptanan HDL-kolesterol (mg/dl) referans aralıkları (%5-%95 ve 0.90 güven aralığı).

Yaş (yıl)	Erkek				Kadın				p
	n	min	maks	m	n	min	maks	m	
0-4	31	25	65	44.0	35	27	64	45.6	0.631
5-9	50	29	62	45.2	63	22	67	44.7	0.795
10-14	81	28	68	46.3	69	31	64	49.2	0.048
15-19	72	30	62	44.4	92	29	72	50.5	0.001
20-24	61	26	59	41.2	135	30	71	50.4	0.001
25-29	76	28	59	41.7	175	31	70	49.5	0.001
30-34	147	29	66	44.9	254	33	67	50.4	0.001
35-39	223	28	62	43.5	369	32	66	48.8	0.001
40-44	406	27	60	42.4	686	32	70	51.8	0.001
45-49	467	26	58	42.2	1237	34	71	51.5	0.001
50-54	587	27	62	44.1	1218	32	71	51.3	0.001
55-59	503	26	61	43.9	864	34	69	51.7	0.001
60-64	396	26	64	43.8	677	32	71	51.4	0.001
65-69	339	27	61	43.2	538	31	67	49.8	0.001
70 >	597	26	65	44.2	710	30	72	51.5	0.001
Tüm	4036	27	62	43.6	7110	33	68	51.0	0.001

Amerikan ve Alman halkları ile Almanya'ya göç etmiş Türkler ve Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yaşayanlarla çalışma grubumuzun ortalama trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Lipoproteinler non-kovalan bağlarla bir araya gelmiş olan makromoleküler protein-lipid kompleksleridir. Lipoprotein metabolizması üzerinde yapılan çalışmalar LDL'in güçlü bir aterojenik etkiye sahip olduğunu göstermiştir (16). HDL ise kan kolesterolünü periferik organlardan karaciğere taşıyarak metabolizmasını hızlandırmakta ve aterosklerotik kalp hastalığına karşı koruyucu bir faktör olarak gösterilmektedir (16). Yüksek trigliserid düzeylerinin

de aterosklerotik kalp hastalığının oluşumunda risk faktörü olarak gösterildiği bir çok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (16, 17).

Hastanemize başvuranlar üzerinde yapılan uzun dönemli gözlemler; yöremiz lipid profillerinin genel olarak yüksek olduğunu düşündürmektedir. Yüksek lipid değerlerinin aterosklerotik kalp damar hastalığı yönünden önemli bir risk faktörü olduğu gerçeğinden yola çıkıldığında bu gözlemlerin sağlam istatistiksel verilerle ortaya konulması gereği daha da önem kazanmıştır.

Bu çalışmada; yöremiz insanının plazma trigliserid değerlerinin Türkiye'nin başka bölgelerinde ve Almanya'da yaşayan Türk topluma benzer olarak yüksek olduğu saptanmıştır (10-15). Ortalama trigliserid düzeyleri değer-

**Tablo 5:** Farklı popülasyonlar için plazma lipid düzeylerinin (mg/ml) karşılaştırılması

	Trigliserid		Kolesterol		LDL		HDL	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Amerikan[10]	149	129	206	208	132	126	46	55
Alman[11]	119	88	218	211	144	132	47	60
Almanya Türk1[11]	135	88	193	181	124	108	38	46
Almanya Türk2[12]	195	161	234	228	171	159	32	37
İstanbul1[10]	142	90	202	181	136	117	38	45
İstanbul2[13]	119	90	178	182	117	122	37	43
Adana[10]	145	109	184	190	121	129	34	39
Trabzon[10]	129	95	174	175	115	115	34	42
Kayseri[10]	128	121	171	179	111	119	34	37
Aydın[10]	143	95	173	166	107	103	37	43
Ayvalık[10]	124	112	160	162	100	99	38	42
İzmir[14]***	196	205	---	---	118	124	46	56
TEKHARF[15]	165	127	182	194	111	124	36	46
Edirne ve çevresi	117	105	181	194	115	124	43	51

\*\*\* Bu çalışmada 15-29, 30-44, 45-59 ve >60 olmak üzere 4 farklı yaş grubu için saptanan referans değerlerinin ortalamaları alınmıştır.

lendirildiğinde ise erkek bireylerde kadınlara oranla plazma trigliserid değerlerinin daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Yüksek alkol tüketiminin plazma trigliserid düzeyini yükselttiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (18). Edirne ili hiperkolesterolemi prevalansının incelendiği bir tez çalışmasında ise Edirne'de yaşayan erkeklerin %17'sinin hafif ve daha üzeri düzeyde alkol bağımlılık düzeyine sahipken, bu oranın kadınlarda %1.1 olduğunu göstermiştir (19). Dolayısıyla, erkek bireylerde daha yüksek olan trigliserid düzeyi alkol tüketimi ile ilişkili olabilir.

Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda kolesterol düzeyleri erkeklerde, kadınlara oranla daha yüksek olarak bulunmuşsa da (10), çalışmamızda; kadınlardaki kolesterol değerlerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum sadece total kolesterol düzeyleri için

değil, aynı zamanda LDL ve HDL kolesterol düzeyleri içinde geçerlidir. Östrojen hormonunun plazma kolesterol düzeylerini azaltıcı rolü düşünüldüğünde, kadınlarda tespit edilen yüksek kolesterol düzeylerinin erkeklere oranla yüksek bulunması diyet alışkanlıkları, az egzersiz yapma ve enzimatik farklılıklarla açıklanabilir. TEKHARF çalışmasında da Keleş ve arkadaşları benzer olarak plazma trigliserid düzeylerini erkeklerde, plazma kolesterol düzeylerini kadınlarda daha yüksek tespit edilmiştir (15). Kalp ve damar hastalıklarının gelişimi yönünden oldukça önemli bir risk faktörü olarak gösterilen LDL'nin (16, 17) yöreniz insanındaki yüksek değerleri de ilgi çekici bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer yandan, yöreniz plazma HDL kolesterol düzeyleri incelendiğinde genel olarak Türk toplumu değerlerine paralel olarak, plazma HDL düzeylerinin Ame-



rikan ve Alman popülasyonlarına göre oldukça düşük olduğu belirlenmiştir. HDL kolesterolün kalp damar hastalıkları yönünden koruyucu etkisinin gösterilmiş olduğu gerçeği göz önüne alındığında bu durumun olası risk faktörlerini daha da artırdığı açıkça görülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda Türk insanında görülen genel HDL kolesterol düzeyi düşüklüğün genetik kökenli olarak karaciğer lipaz aktivitesinin yüksekliğine bağlı olabileceği vurgulanmıştır (13, 20).

Yüksek trigliserid, total kolesterol ve LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol oranları Türk insanının kalp ve damar hastalıklarına yakalanma yönünden önemli bir risk altında olduğunu ortaya koymaktadır. Yöremiz lipid değerleri de bu bulgularla paralellik göstermektedir. Ülkemizin değişik yörelerinde belirlenen değişik değerler bölge halklarının sosyoekonomik

durumu, beslenme alışkanlıkları ve genetik köken gibi faktörlerinden kaynaklanmaktadır. Hatta bu farklılıkların bireylerin gelir düzeyleri ile de ilişkili olduğu, gelir düzeyinin artmasıyla plazma lipid düzeyinin de arttığı bildirilmiştir (10). Bölgemiz insanının genetik kökeninin yanı sıra sosyoekonomik durumunun nispeten ülkemizin diğer bölgelerine göre yüksek olması ve hayvansal protein açısından zengin beslenme (et ve peynir gibi süt ürünleri) lipid değerlerinin yüksek bulunmasından sorumlu olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile laboratuvarımızın hasta potansiyelinin büyük bölümünü oluşturan Edirne ve çevresi iller için kullanılmak üzere farklı yaş gruplarındaki erkek ve kadın bireyler için normal lipid referans aralıkları belirlenmiş ve laboratuvarımızın bu konudaki önemli bir eksikliği giderilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Solberg HE: Establishment and use of reference values. In: Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW, (ed.) Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999, 336-356.
2. International Federation of Clinical Chemistry expert panel on theory of reference values: Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. J Clin Chem Clin Biochem; 25:639-644, 1987.
3. Holmes EW, Kahn SE, Molnar PE and Bermes EW: Verification of reference ranges by using a Monte Carlo sampling technique. Clin Chem, 40:2216-2222, 1994.
4. Medicare, Medicaid and CLIA programs; regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA)--HCFA. Final rule with comment period. Fed Regist, 57:7002-7186, 1992.
5. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, Uusipaikka E, Rajamaki A, Fieman H, Juva K, Koivula T and Nantö V: Reference intervals developed from data for hospitalized patients. Computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. Clin Chem, 40:2209-2215, 1994.
6. Soldin SJ, Murthy JN, Agarwalla PK, Ojeifo O, Chea J: Pediatric reference ranges for creatine kinase, CKMB, troponin I, iron, and cortisol. Clin Biochem, 32:77-80, 1999.
7. Solberg HE: Using hospitalized population to establish reference intervals. Pros. and Cons. Clin Chem, 40:2205-2206, 1994.
8. Solberg HE: RefVal: a program implementing the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry on the statistical treatment of reference values. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 48:247-256, 1995.
9. International Federation of Clinical Chemistry expert panel on the theory of reference values: Part 5. Statistical treatment of collected reference values: determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem, 25:645-656, 1987.
10. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Pepin JD, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulka P, Mahley LL, Vakar F, Özbayrakçı S, Gökdemir O, Winkler W: Turkish heart study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. J Lipid Research, 36:839-856, 1995.
11. Lüttmann SA, von Eckardstein W, Wei H, Funke E, Köhler R, Mahley W, Assmann G: Electrophoretic screening for genetic variation in apolipoprotein C-III: identification of a novel apoC-III variant, apoC-III (Asp45 Asn), in a Turkish patient. J Lipid Res, 35:1431-1440, 1994.
12. Oezçueruemez MP, Bilgin Y, Wollny M, Gediz A, Arat A, Karatay E, Akinci A, Sinterhauf K, Koch H, Siegfried I, von Georgi R, Brenner G, Kloer HU: Prevalence of risk factors of coronary heart disease in Turks living in Germany: The Giessen Study. Atherosclerosis, 144:185-198, 1999.
13. Bersot TP, Vega GL, Grundy SM, Palaoğlu KE, Atagündüz P, Özbayrakçı S, Gökdemir O, Mahley RW: Elevated hepatic lipase activity and low levels of high density li-

- poprotein in a normotriglyceridemic, nonobese Turkish population. *J Lipid Res*, 40:432-438, 1999.
14. Tamuğur E, Töre İR: Yöresel referans değerleri üzerinde çalışmalar: Serum total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi*, 5:9-16, 1990.
  15. Keleş İ, Onat A, Sansoy V, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N, Gürbüz N: TEKHARF 1987/98 taraması yeni kohortunda risk faktörleri ve kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 27:104-109, 1999.
  16. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ: Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW, (ed.) *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999, 809-861.
  17. Gotto AM: Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 82:22Q-25Q, 1998.
  18. Wakabayashi I, Koyaba-Wakabayashi R: Effects of age on the relationship between drinking and atherosclerotic risk factors. *Gerontology*, 48:151-156, 2002.
  19. Öner L: Edirne'de hiperkolesterolemi prevalansı ve kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesi (tez). *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı*; 2002.
  20. Mahley RW, Bersot TP: Low levels of high-density lipoproteins in the Turkish population: A risk factor for coronary heart disease. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 27:37-43, 1999.