

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ UYGULAMA HASTANESİ BİYOKİMYA  
LABORATUARINDA OTOANALİZÖRLE SERUM ANALİZLERİNE İLİŞKİN  
REFERANS DEĞERLERİ SAPTAMA ÇALIŞMALARI

KARAMIZRAK, S.O., TÖRE, İ.R., GÜNER, G.,  
YENİCE, S., DJAVANI, M.

**ÖZET:** Bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında değerlendirilmeleri yapılan serum analitlerine ilişkin olarak, başvurulara ait referans değerlerin saptanması amacıyla gerçekleştirildi. Lipid, asid fosfataz ve prostatik asid fosfataz çalışmaları manuel yöntemlerle, diğer analit çalışmaları otoanalizör kullanılarak gerçekleştirildi. Altı aylık bir süreyle örnekleri laboratuara gönderilen deneklerin, ön tanılarının etkilemeyeceği parametreleri çalışmaya dahil edildi. Bunlardan ortalama değer 3SD dışında kalanlar değerlendirmeye alınmadı, kalan değerler için yeniden ortalama ve %95'lik güven sınırları içinde 2SD'lük referans değer aralıkları hesaplandı. Bu gözlenen değerler, kullanılan yöntemlere ilişkin literatürle karşılaştırıldı.

**ABSTRACT:** S. Oğuz KARAMIZRAK, İ. Ruhi TÖRE, Gül GÜNER, Sedef YENİCE, Mahmoud DJAVANI, Ege University Medical Faculty Sports Medicine Department. D.E.University Medical Faculty Biochemistry Department. Reference interval determinations for autoanalyzer-processed serum analytes in the Biochemistry Laboratory of Dokuz Eylül University Hospital.

This study has been carried out in order to determine the expected range of the serum analytes for the registering population, in the Biochemistry Laboratory of the Dokuz Eylül University Hospital. Total lipids, acid phosphatase and prostatic acid phosphatase determinations have been carried out by manual methods, all other analytes have been measured through use of an autoanalyzer. For the samples run during a six months' period, parameters not interfering with the preliminary diagnosis have been included in the study. Of these, the ones beyond a 3SD range over the mean have not been considered. Then a new mean and the expected range of 2SD at 95% safety margin have been calculated. The results obtained have been compared with the literature pertaining to the methods used.

Yard.Doç.Dr.S. Oğuz KARAMIZRAK, E.Ü.Tıp Fak.Spor Hekimliği Bilim Dalı.  
Prof.Dr.İ. Ruhi TÖRE, Doç.Dr.Gül GÜNER, Araş.Görev.Sedef YENİCE, M.Sc.,  
Mahmoud DJAVANI D.E.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı.

Anahtar sözcükler: Referans değerler, normal değerler, serum analizleri.  
Key words: Reference values, normal range.

**GİRİŞ:** Bilindiği üzere, klinik biyokimya laboratuvarlarında "normal" değer olarak verilen referans değer aralıkları, değişik yorumlara yol açabilmektedir. Laboratuvarlarda uygulanan yöntem, cihazlar ve koşulların popülasyona göre bu değer değişebilmektedir. Bu nedenle, her laboratuvarın kendi normal sınırlarını belirlemesi yerinde olmaktadır. Burada "normal" kavramı istatistiksel anlamda olup örnekleme yapılan popülasyonun %95'ini içermektedir. Sağlıklı her 20 kişiden birine ait olan analit değeri bu sınırın dışında kalabilmektedir. Ayrıca bu aralıklar içine giren analit değerine sahip olan her kişinin, incelenen analit açısından mutleka sağlıklı olacağı anlamı da çıkarılmamalıdır. Referans değer aralıkları belli laboratuvar koşulları ve popülasyon için kılavuz olup, önemli olan hastadaki değişiklikleri izleyebilecek hassasiyet ve doğrulukta analizleri gerçekleştirmektir(1).

Bu çalışmada, Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama Hastanesi Biyokimya laboratuvarında ölçümleri yapılan serum analitlerine ilişkin referans değer aralıklarının saptanması amaçlandı. Laboratuvara Eylül 1986-Şubat 1987 arası altı aylık bir süreyle örnekleri gönderilen deneklerden, ön tanımlarının bilindiği kadarıyla etkilemeyeceği parametreler çalışmaya dahil edildi. İlk aşamada, hesaplanan ortalama değerler 3SD dışında kalan ölçümler değerlendirme dışı bırakıldı. Kalan değerler için yeniden ortalama değer ve 2SD'luk sınırları hesaplandı. Lipid, total ve prostatik asid fosfataz çalışmaları manüel yöntemlerle, diğer analit çalışmaları Technicon RA 1000 otoanalizörüyle gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlar, yöntemler için verilen sınırlarla ve literatürdeki bildirilen sınırlarla karşılaştırıldı.

Referans değerler karar verme düzeylerini belirlemenin yanısıra yeni cihaz-kit sistemleri, kalite kontrol programları ve yeni analitler içinde kullanılmaktadır(2). Bu amaçla poliklinik veya yataklı hasta taramaları(3) ile tüm hastane rutininin(4) yararlanılabilir. Referans grubun seçiminde yaş ve cinsiyet(3,5,6,7,8), vücut yağ oranı, mevsim ve örnekleme zamanı, alkol, sigara, kahve ve ilaç kullanımı, örneğin elde edilişi, depolanması ve hazırlanması, yöntem farklılıkları(3,9,10,11) türünden kriterlerden faydalanılabilir. Bunlara ilişkin esaslar IFCC tarafından belirlenmiştir(8).

Örneklerin dağılımı normal yani Gaussian ise standard sapması hesaplanır. Ortalama  $\pm$  1.96 S %95 güven sınırlarını verir. Normal olmayan dağılımında ise non-parametrik yöntemle frekans yüzdeleri hesaplanır(3,8). İlk durumda 40-50; son durumda ise 120-150 örnekleme

gerekir(6). Bireysel varyasyonun grup varyasyonuna oranı küçükse referans aralığı kişideki değişikliklere yeterince hassas olmaz. Ancak oran 1.4 civarında olunca kişideki değişime paralel seyrederek. Oran daha da artarsa bu defa kişi gereğinden sık referans aralığının dışına çıkar(1). Biyolojik varyasyondan analitik olan düşülse bile 1.0'lık bir orana pratikte pek ulaşılmaz(6,7). Çoğu kez sağlıklı ve hasta değerler birbiriyle çakışabilir(6,8). Birden fazla test değeri birarada referans değerleriyle karşılaştırıldığında ise  $N$  parametrenin birlikte %5'lik güven sınırına girme olasılığı  $P = 0.95^N$  olarak giderek zorlaşır. Tekrar teker anormal olan parametrelerin global olarak normal olma risi de vardır(6,12).

**MATERYAL VE METOD:** Söz konusu laboratuara gönderilen serum örneklerinden lipemik, hemolizli ve ikterli olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Ön tanılarına göre, etkilenmeyeceği bilinen analitlere ilişkin ölçümler değerlendirilmeye alındı. İlk aşamada, ortalamanın 3SD dışında kalan değerler iptal edilip kalan sonuçlar için tekrar ortalama değer ve %95 güvenlik sınırları içinde 2SD'luk referans değer sınırları saptandı(13).

Manüel yöntemlerle çalışılan total lipid, total ve prostatik asid fosfataz deneyleri için Perkin-Elmer model 35 spektrofotometresi, diğer analitler için ise Technicon firmasının RA-1000 otoanalizörü kullanıldı.

AST(GOT) ve ALT (GPT) enzim etkinliklerinin belirlenmesinde, sırasıyla MDH ve LDH enzimlerinin aracılığında gerçekleşen ve 340nm'de değerlendirmesi yapılan, Boehringer Mannheim firmasına ait bir yöntem(14,15) kullanıldı. Total ve prostatik asid fosfataz ölçümleri, p-nitrofenilfosfat substratıyla çalışılan, tartrat inhibisyonundan yararlanan Sclavo firmasının Bergmeyer yöntemi adaptasyonu kitleriyle yapıldı(16). Total lipid miktarı saptamaları sülfosfosfovanilin yöntemine dayanan, 530 nm'de değerlendirilen Boehringer-Mannheim kitleri kullanılarak gerçekleştirildi(17). Alkalen fosfataz enzim etkinlikleri 405nm'de, substrat olarak p-nitrofenilfosfat, transfosforilan etken olarak ise amino-2 metil-2 propanol-1 kullanan Biotrol firmasının kitleriyle saptandı(18). Kolesterol ölçümleri, kolesterol esteraz, kolesterol oksidaz ve POD enzimlerinin aracılık ettiği, değerlendirilen 500 nm'de yapıldığı bir yöntemle çalışılan Boehringer-Mannheim kitleri kullanılarak yapıldı(19). Protein değerlendirmeleri, klasik türet yönteminin Gornall tarafından modifiye edilmiş şekliyle, 550 nm'de Biotrol kitleriyle gerçekleştirildi(20). Albümin ölçümleri Doum'ın bromkrezol yeşili yöntemiyle 600 nm'de, Boehringer-Mannheim reaktifleri kullanılarak yapıldı(21). Total ve direkt bilirubin miktarları dimetil sülfoksit ve sülfanilik asitle çalışılan Walters ve Gerarde'in diazo yöntemiyle, 550nm'de Biotrol kitleri kullanılarak belirlendi(22).

Kreatinin tayini klasik Jaffé yöntemine göre, Technicon'un verdiği modifikasyonla, 500 nm'de kinetik olarak gerçekleştirildi(23). Ürik asid ölçümleri, ürikaz ve peroksidaz enzimlerinin aracılık ettiği modifiye Trinder kolorimetrik yöntemiyle, Sclavo firmasının kitleri kullanılarak yapıldı(24). Trigliserid belirlemeleri lipaz, gliserol kinaz, G3PDH ve peroksidaz enzimlerinin aracılık ettiği enzimatik yöntemle 500nm'de Technicon kiti kullanılarak gerçekleştirildi(25). GGT enzim etkinlikleri modifiye Szasz yöntemiyle 405 nm'de Sclavo kiti kullanılarak ölçüldü (26). İnorganik fosfor tayini ammonyum molibdat substratı aracılığındaki UV bir yöntemle Biotrol kitleri kullanılarak yapıldı(27). Klorid ölçümleri kolorimetrik merkürük tiyosiyanat yöntemi ile, 500 ve 600nm'lerde bikromatik olarak, Technicon kitleriyle gerçekleştirildi (28). Amilaz enzim etkinlikleri p-glikozidaz enziminin aracılık ettiği bir yöntemle, 405 nm'de, Boehringer-Mannheim kiti kullanılarak ölçüldü (29). CK etkinlikleri, aynı firmanın CK ve G6PDH enzimlerinin aracılık ettiği modifiye Szasz yöntemiyle 340 nm'de saptandı(10). LD etkinlikleri Amador, Dorfman ve Wacker'in gene UV alandaki yöntemleriyle, Technicon kitleri kullanılarak belirlendi(31). Timol bulanıklık ölçümleri, Boehringer-Mannheim'in tarifine göre, Tris tamponu kullanılarak hazırlanan reaktifle 600nm'de(32); çinko sülfat bulanıklık ölçümleri ise Biomérieux firmasının tarifine uyularak barbitürat tamponuyla hazırlanan reaktifle, gene 600 nm'de gerçekleştirildi(33).

Parametrelere ilişkin beklenen ve hesapla bulunan ortalama değerler için SD'ler hesaplandı ve eşleşmiş Student-t testi ile karşılaştırmaları yapıldı.

**BULGULAR:** Söz konusu laboratuara gönderilen örneklere ilişkin analitlere ait olarak beklenen normal değerler, altı aylık ortalamalar, normal, yüksek ve alçak değerlerin dağılımı, bahsedilen istatistiksel çalışmayla elde edilen ortalama ve 2SD'luk referans değer aralıkları, değerlerin dağılımları, bunların t (Student) testine göre karşılaştırılmaları ve literatürde(13) verilen değerler Tablo 1'de gösterilmiştir.

**TARTIŞMA:** ALT(GPT) için saptanan referans değer sınırları, yöntem için verilenle aynı düzeyde olmasına karşın, AST (GOT) için bu sınırlar gerek yöntem için verilen, gerekse referans sınırlardan yüksek bulundu. Student-t testine göre, ortalamalar arasındaki fark da  $p < 0.001$  düzeyinde anlamlı idi. Yüksek değerlere doğru gözlenen sapmanın, başka bir çalışmada(34) belirlenenle aynı yönde olması, kullanılan kitle ilişkili olabileceğini düşündürdü. Buna göre, bu enzim için 500/L'lik bir üst sınır uygun görünmektedir. ALP enzimi için ortalamalar arasındaki fark ancak  $p < 0.01$  düzeyinde anlamlı idi. Referans değerlerin de gösterdiği gibi, bu analitin yaş ve cinsiyete bağımlı olması, gözlenen farkı açıklamaktadır. ACP ve PAP için beklenen ve saptanan normal aralıklar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Total lipid

Tablo 1. Analitlere ilişkin verilerin normal aralıkları, olgu sayısı (N), ortalamalar (X), dağılımları, istatistiksel ortalamaya (Y), hesaplanan normal aralık (Y<sub>±2SD</sub>), dağılımları, Kaplan (13)'a göre normal aralık, Student (t) testine göre verilen ve hesaplanan normal aralıkların, ortalamaların farkları.

Analit	Verilen Normal aralık	N	X	Nor	Yük	Düş	Y	Nor	Yük	Düş	Saptanan Y <sub>±2SD</sub> Normal aralık	Referans (13) Ortalamaların farkı normal aralık	Ortalamaların farkı (t-testi)
AST (GOT)	0-37 U/L	2047	29.6	1233	814		33.3	1485	562		16-51	5-34	p < 0.001
ALT (GPT)	0-40 U/L	1996	19.3	1513	483		20.0	1524	472		2-38	0-55	p < 0.05
ALP	37-111 U/L	1273	78.6	855	418		81.1	907	366		41-121	-120	p < 0.01
ACP	4.7-13.8 U/L	146	8.4	127	17	2	8.6	137	9		2.5-14.8		
PAP	0-3.6 U/L	38	2.1	31	4	3	2.1	36	2		0.1-4.1		
Total lipid	400-1000mg/dl	1393	736	1192	192	9	731	1198	187	7	450-1015		
kolesterol	150-250mg/dl	1446	204	943	311	192	204	1095	261	90	140-270	125-285	
Protein	6.0-8.0mg/dl	1512	7.1	1344	52	116	7.2	1367	17	128	6.2-8.1	6.7-8.1	
Albümin	3.5-5.5 mg/dl	1510	4.6	1123	54	333	4.6	1225	9	276	3.5-5.7	3.3-6.1	
Total Bil.	0-1.00mg/dl	810	0.52	579	231		0.53	590	220		0.09-0.97	0.5-1.5	
Direkt Bil.	0-0.35mg/dl	789	0.16	484	305		0.18	534	255		0-0.38	0.0-0.2	p < 0.01
Kreatinin	0.5-1.4mg/dl	892	0.90	703	156	33	0.91	745	130	16	0.4-1.4	0.6-1.1	
Ürik asid	2.4-7.0mg/dl	902	4.4	710	151	41	4.5	780	112	10	2.1-7.0	2.5-7.7	
Trigliserid	40-150mg/dl	596	100	367	228	1	109	432	164		45-175	45-200	p < 0.001
Timol Bul.	0-4.0 U	634	2.1	442	192		2.3	478	156		0-4.6		p < 0.05
ZnSO4 Bul.	2.0-8.0 U	493	5.6	307	183	3	6.4	384	109		2.0-10.7		p < 0.001
GGT	7-51 U/L	355	18.7	237	118		19.8	253	102		0-40	8-37	
Amilaz	0-220 U/L	67	112	62	5		112	62	5		30-194		
CK	25-195 U/L	80	82	54	25	1	82	56	24		0-170	-160	
LD	0-230 U/L	35	167	26	9		171	27	8		100-240	63-155	p < 0.05
P inorganik	2.5-4.8mg/dl	233	3.6	206	19	8	3.6	218	13	2	2.5-4.7	2.5-4.8	
Klorin	97-107mM/L	185	102	114	45	26	103	149	20	16	94-111	101-111	

sınırları için de böyle bir fark gözlenmezken, kolesterol ve trigliserid sınırlarının, yöntemleri için verilenlerden daha geniş, ancak Amerikan toplumu için verilenlerden ise daha dar oldukları belirlendi(13). 175mg/dl'lik trigliserid değerleri normal aralığa alınabilirdi, zira trigliserid ortalamaları arasındaki fark,  $p < 0.01$  düzeyinde anlamlı olarak hesaplanmıştı. Protein ve albümin sınırları anlamlı düzeyde farklı değillerdi, ancak referans değerlerde proteinin alt; albüminin ise üst sınırları daha yüksek tutulmuştu. Ayrıca bu analizler için cinsiyet faktörünün de önemli olduğu belirtilmişti. Total ve direkt bilirubin aralıkları, yöntemler için verilen düzeydeydi, ancak direkt bilirubin ortalamaları  $p < 0.01$  düzeyinde anlamlı şekilde farklıydı. Referans olarak ise daha geniş bir total bilirubin ve daha dar bir direkt bilirubin sınırı verilmiştir. Kreatinin ve ürik asidin saptanan normal aralıkları beklenen düzeyde çıktı, ancak cinsiyete de bağlı olarak kreatinin için daha dar, ürik asid için daha geniş referans değer sınırları verilmişti.

CK, LD, GGT ve amilaz enzimleri için saptanan ortalama değerlerden sadece LD için, ancak  $p < 0.05$  düzeyinde anlamlı bir fark gözlemlendi. Bu enzim için referans üst sınır ise daha düşük verilmişti. CK'nin üst sınırı yöntem için verilenlerden düşük, referans olarak verilenlerden ise yüksek olarak gözlemlendi. GGT için saptanan üst sınır yöntem için verilenlerden düşük, referans değerler ise aynı düzeydeydi. Bu enzimler için referans olarak cinsiyete göre farklı aralıklar verilmiştir. İnorganik fosfor değerleri için anlamlı bir fark gözlenmezken, klorid için alt sınır daha düşük, üst sınır ise yöntem için verilenlerden yüksek, referans olarak verilenlerle ise aynı düzeyde gözlemlendi. Son olarak timol bulanıklık değer aralıkları ancak  $p < 0.05$  düzeyinde farklı bulunurken, çinko sülfat bulanıklık değer aralıkları ise  $p < 0.001$  düzeyinde anlamlı bir fark gösterdi. Buna göre bu son analiz için 10U'ye kadar saptanan değerlerin normal düzeyde kabul edilmeleri uygun görünmektedir.

Bu çalışmanın ışığı altında, AST(GOT), trigliserid ve çinko sülfat bulanıklık yöntemleri için bildirilenden daha yüksek normal üst sınır değerlerinin alınabileceği düşünülebilir. ALP, kolesterol, trigliserid, kreatinin, ürik asid, protein, albümin, inorganik fosfor, GGT, CK ve LD analizleri için cinsiyete ve yaşa göre ayrı referans değer aralıklarının saptanması gerekebilir. Bu türde bir çalışma yapılırken; ilaç, alkol ve sigara kullanımı, obezite, meslek, genetik dispozisyon, mevsim, günün saati, postür gibi kriterlerin göz önüne alınması uygun olacaktır(1), ancak seçimin her analiz için bilinçli yapılması gerekir(9).

## KAYNAKLAR

1. Harris, EK.: Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin Chem* 1974; 20(12): 1531-42.
2. Statland, BE.: Establishing decision levels in clinical chemistry, p 20-21 in *Reference Values in Laboratory Medicine*. Eds R Grosbeck, Alström T. John Wiley and Sons Ltd 1981.
3. Dybkaer, R.: Production and presentation of reference values. p 2-12 in *Pros. 2nd int. Colloquium "Automatisation and Prospective Biology" Pont-à-Mousson 1971*. Karger Basel 1973.
4. Neumann, GJ.: The determination of normal ranges from routine laboratory data. *Clin Chem* 1968; 14(10): 978-88.
5. Leonard, PJ.: The effect of age and sex on biochemical parameters in blood of healthy human subjects. p 134-40 in *Proc. 2nd int. Colloquium "Automatisation and Prospective Biology" Pont-à-Mousson 1972*. Karger Basel 1973.
6. Werner, M. Marsh, WL.: Normal values: theoretical and practical aspects. p 81-100 in *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Science* 1975.
7. Williams, GZ. Widdowson, GM. Penton, J.: Individual character of variation in time-series studies of healthy people II. Differences in values for clinical chemical analytes in serum among demographic groups, by sex and age. *Clin Chem* 1978; 24(2): 313-20.
8. Dybkaer, R.: The theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 441F-48.
9. Lellouch, J. Claude, JR.: A study of several biological parameters measured in a large population of a single profession. II. Factors which affect the normal values. p 100-8 in *Proc. 2nd int. Colloquium "Automatisation and Prospective Biology" Pont-à-Mousson 1972*. Karger Basel 1973.
10. Winkel, P. Statland, BE. Bokelund, H.: The effects of time of venipuncture on variation of serum constituents. Consideration of within-day and day-to-day changes in a group of healthy young men. *Am J Clin Pathol* 1975; 64: 433-47.
11. Statland, PE. Winkel, P.: Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects: consideration of preparation of the subject and time of venipuncture. p 105-44 in *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Science*. Vol 8 Issue 2, 1977.
12. Winkel, P. Lyngbye, J. Jörgensen, K.: The normal region-a multivariate problem. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30: 339-44.
13. Garber, CC. Carey, RN.: *Laboratory Statistics*. p 287-300 in *Clinical Chemistry, Theory, Analysis and Correlation*, Eds LA Kaplan, Pesce AJ. The CV Mosby Co St Louis XXVI + 1476 1984.

14. Anon.: Automated Analysis Boehringer Mannheim GOT opt, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica Cat No 258784, 1983.
15. Anon.: Automated Analysis Boehringer Mannheim GPT opt, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica Cat No 258822, 1983.
16. Anon.: Acid phosphatase test Sclavo Diagnostics Cat No 81195, 1985.
17. Non.: Test-Combination Total Lipids, Boehringer Mannheim GmbH diagnostica Cat No 124303, 1984.
18. Anon.: Biotrol PAL SF8C, Laboratoires Biotrol Cat No A 03000, 1985.
19. Anon.: Monotest Cholesterol, CHOD-PAP method, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica Cat No 237574, 1985.
20. Anon.: Biotrol Proteines, Laboratoires Biotrol Cat No A 02292, 1983.
21. Anon.: Automated Analysis Boehringer Mannheim Albumin, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica Cat No 263869, 1984.
22. Anon.: Biotrol Bilirubine Monoreactif, Laboratoires Biotrol Cat No A 01372, 1985.
23. Anon.: Technicon Creatinine.
24. Anon.: Uric acid test, Sclavo Diagnostics, Cat No 81060, 1984.
25. Anon.: Technicon Triglyceride.
26. Anon.: G-GT Kine test, Sclavo Diagnostics, Cat No 81383, 1985.
27. Anon.: Biotrol Phosphore U.V., Laboratoires Biotrol, Cat No 02477, 1986.
28. Anon.: Technicon Chloride.
29. Anon.: Monotest  $\alpha$ -Amylase PNP, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica Cat No 568627, 1983.
30. Anon.: Monotest CK NAC-activated, Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica Cat No 126322, 1981.
31. Anon.: Technicon LD.
32. Anon.: Boehringer Mannheim Thymol Turbidity.
33. Anon.: Biomérieux Zinc Sulfate Turbidity.
34. Karamızrak, SO, Türe, İR. Fadiloğlu, M. Ünversal, B. Yenice, S. Dokuz Eylül Univetsitesi Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuarında mantel serum analiz yöntemleri için beklenen değer çalışmaları, D.E.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi Cilt 4 Sayı 4 . 1989.