

# PT ve aPTT referans aralıklarının yaş bağımlı değişiminin belirlenmesi

## *Determination of age-dependent reference ranges for PT and Aptt*

Şerif Ercan\* Salih Karaca\*\* Mahmut Çakır\*\*\*

\* Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya , Kırklareli, Türkiye

\*\* Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Kırklareli, Türkiye

\*\*\* Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kırklareli, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 19 Haziran 2018

**Kabul Tarihi:** 12 Eylül 2018

### ÖZET

**Amaç:** Hemostatik sistem fetal yaşamdan erişkinlik dönemine kadar sürekli gelişim göstermektedir. Bu nedenle, koagülasyon testlerinin referans aralıklarının yaşa bağlı olarak değişiminin belirlenmesi hemostazın doğru şekilde değerlendirilebilmesi için oldukça önemlidir. Bu çalışmada, protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) yaşa özgü referans aralıklarının belirlenmesi ve çocuklar ile erişkin referans aralıklarının karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, minör elektif cerrahi öncesi preoperatif değerlendirme kapsamında PT ve aPTT testleri istenen çocuk ve erişkin hastalar dahil edildi. Pediatrik ve erişkin bireyler, yaşlarına göre dört gruba ayrıldı (Grup 1: 1-5 yaş; Grup 2: 6-10 yaş; Grup 3: 11-16 yaş ve Grup 4:  $\geq 18$  yaş). PT ve aPTT, SF8100 (Beijing Succeeder, Çin) koagülasyon cihazında aynı marka reaktif kullanılarak mekanik koagülometrik ölçüm yöntemiyle belirlendi. Referans aralığı, grupların birey sayısına göre non-parametrik yöntem veya Robust yöntemiyle belirlendi. Pediatrik referans aralıklarının erişkin referans aralığıyla karşılaştırılması z testiyle gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Bu çalışmaya toplam 473 pediatrik [Grup 1 (n=120), Grup 2 (n=324) ve Grup 3 (n=29)] ve 143 erişkin birey dahil edildi. Pediatrik gruplarda belirlenen PT referans aralıkları erişkin grubunkine benzer bulundu (Hesaplanan z değeri < Kritik z değeri). aPTT için belirlenen referans aralıkları ise, tüm pediatrik gruplarda erişkinlere göre anlamlı daha yüksek belirlendi (Hesaplanan z değeri > Kritik z değeri).

**Sonuç:** aPTT referans aralığı çocuklarda erişkinlere göre daha uzun süreli olabilmektedir. Bu nedenle, çocuklarda aPTT sonuçlarının hatalı yüksek olarak değerlendirilmesinin engellenmesi amacıyla yaşa özgü referans aralıklarının kullanılması gerekli görülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Kan pıhtılaşma testleri, kısmi tromboplastin zamanı, pediatri, protrombin zamanı, referans değerleri

**Yazışma adresi:** Şerif Ercan

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5640-0079>

Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya , Kırklareli, Türkiye

e-mail: serifercan@yahoo.com.tr

## ABSTRACT

**Purpose:** The maturation of hemostatic system continues from fetal life to adult. Determination of age-dependent reference ranges for coagulation is therefore very important to evaluate correctly the hemostasis. The study aimed to establish age-dependent reference range for prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) as well compare pediatric and adult reference ranges.

**Materials and Methods:** Pediatric and adult patients who were requested PT and aPTT tests for the preoperative evaluation before minor elective surgery were enrolled in the study. Patients were separated into four groups (Group 1: 1-5 years old; Group 2: 6-10 years old; Group 3: 11-16 years old and Group 4:  $\geq 18$  years old). PT and aPTT were measured on SF8100 (Beijing Succeder, China) coagulation analyzer by mechanic coagulometric method. Reagents were same brand with the coagulation analyzer. Reference ranges were determined by the non-parametric method or Robust method according to the sample size of groups. The z test was used to compare pediatric and adult reference ranges.

**Results:** 473 pediatric [Group 1 (n=120), Group 2 (n=324) and Group 3 (n=29)] and 143 adult patients were included into the study. The reference ranges for PT determined in pediatric groups were found to be similar to those of adult (calculated z value < critical z value). aPTT reference ranges were significantly higher in pediatric groups than that of adult group (calculated z value > critical z value).

**Conclusion:** aPTT reference range determined in pediatric population was longer time than that of adult population. Therefore, to prevent falsely abnormal classifications, the age-specific reference ranges should be used during evaluating aPTT results in the pediatric population.

**Key words:** Blood coagulation tests, partial thromboplastin time, pediatrics, prothrombin time, reference values

## GİRİŞ

Cerrahi girişim öncesi, hemostatik bozuklukların belirlenmesi amacıyla protrombin zamanı ve aktive parsiyal tromboplastin zamanı neredeyse tüm hastalardan istenmektedir (1). Klinik olarak ve maliyet etkin açıdan bu şekilde test istemi tartışmalı olmakla birlikte (2), cerrahi işlem çocukların ilk majör üstesinden gelmeleri gereken kanama durumu olduğundan dolayı, kanama öyküsünün intraoperatif veya postoperatif kanama riskini yeterli şekilde belirleyemeyeceği düşünülmektedir (1). Bu nedenle, çocuklarda preoperatif koagülasyon testleri aracılığıyla hemostazın doğru şekilde değerlendirilmesi kazanılmış ya da kalıtsal koagülasyon bozukluklarının belirlenmesi için oldukça önemlidir.

Diğer yandan, hastaların koagülasyon test sonuçlarına göre hatalı kanama eğilimli olarak sınıflandırılması, gereksiz test tekrarlarına, lüzumsuz ileri tetkik istemlerine (pıhtılaşma faktörleri veya inhibitörleri analizi), planlanan cerrahi girişimin iptaline, gereksiz klinik konsültasyonlara ve çocuğunun kanama bozukluğu olarak sınıflandırılmasından dolayı ebeveynlerin ajitasyonuna neden olabilmektedir (3,4).

Pediyatrik hastalarda hemostazın doğru şekilde değerlendirilmesi, gelişimsel hemostazis konseptinin göz önünde bulundurulması ile mümkündür (5). İlk kez 1987'de Andrew ve ark. (6) tarafından ileri sürülen gelişimsel hemostazis konsepti, hemostatik sistemin fetal yaşamdan erişkinlik dönemine kadar sürekli olarak değişim ve gelişim içinde olduğunu ifade eder.

Günümüzde evrensel olarak kabul edilen bu konsept doğrultusunda, Uluslararası Tromboz ve Hemostazis Derneği (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), pediyatrik hastalarda koagülasyon bozukluklarının belirlenmesi amacıyla erişkin referans aralıklarının kullanımının hatalı değerlendirmelere neden olabileceği bildirerek, her laboratuvarın kullandığı analizör ve reaktif kombinasyonu için kendi popülasyona özgü pediyatrik referans aralıklarını belirlemesini önermektedir (3).

Bu çalışmada, Succeder SF8100 koagülasyon analizöründe aynı marka reaktifler kullanılarak çocuklarda PT ve aPTT referans aralıklarının belirlenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Verilerin Toplanması

Bu çalışmaya, minör elektif cerrahi öncesi preoperatif değerlendirme kapsamında PT ve aPTT testleri istenen çocuk ve erişkin hastalar dahil edildi.

Hastaların preoperatif değerlendirilmesi sırasında ve öncesinde yapılan kayıtlar hastane bilgi yönetim sisteminden (Winsoft HBYS, Prestij Yazılım ve Bilgi Sistemleri, Türkiye) elde edildi.

Preoperatif değerlendirme sırasında, enfeksiyon veya başka bir nedenle konsültasyon talebinde bulunulan hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca, HBYS kayıtlarında sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında bir hastalık tanısı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Pediyatrik hastalar, Uluslararası Tromboz ve Hemostazis Derneği'nin önerileri doğrultusunda yaşlarına göre üç gruba ayrıldı (3). Buna göre, 1-5 yaş aralığında olan çocuklar Grup 1, 6-10 yaş aralığındakiler Grup 2 ve 11-16 yaş aralığında olanlar Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Buna ilaveten 18 ve daha büyük yaşta erişkin bireylerden oluşan Grup 4 oluşturuldu.

### Analitik Yöntem

PT ve aPTT analizi, sodyum sitratlı tüplere (0.109 mol/L, %3.2; Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya) alınan kan örneklerinin 1500 g'de 10 dakika süreyle santrifüjü sonrası elde edilen plazma örneklerinde gerçekleştirildi. Pıhtılı, hemolizli, lipemik ve kan/antikoagülan oranında uygunsuzluk bulunan numuneler reddedildi.

PT ve aPTT, Succeeder SF8100 (Beijing Succeeder Technology Development Co., Ltd., Çin) koagülasyon cihazında mekanik koagülometrik ölçüm yöntemi ile belirlendi. PT, tavşan beyni kaynaklı tromboplastin içeren Prothrombin Time Kit (Beijing Succeeder Technology Development Co.,Ltd., Çin); aPTT ise sefalin, elajik asit ve fenol içeren Activated Partial Thromboplastin Time Kit (Beijing Succeeder Technology Development Co.,Ltd., Çin) kullanılarak tayin edildi.

Tıbbi laboratuvar işleyişinin bir parçası olarak, hasta numuneleri çalışılmadan önce farklı düzeyde iki iç kalite kontrol (İKK) numunesi günlük olarak çalışıldı. Her iki düzey İKK sonucunun da, daha önceden belirlenmiş olan kontrol sınırları (hedef değer  $\pm 2$  standart sapma) içinde olması durumunda İKK performansının uygun olduğuna karar verildi. Ayrıca, PT ve aPTT analitik yöntem performansının günler arası değişimini değerlendirmek için İKK sonuçlarından yararlanarak günler arası varyasyon katsayısı hesaplandı. İKK çalışmasına ilaveten, KBUDEK dış kalite kontrol (DKK) değerlendirme programı aracılığıyla üç aylık aralıklarla DKK çalışması gerçekleştirildi. Bu süreçte, DKK performansının yeterliliği için, standart sapma indeksinin 2'den küçük olması şartı arandı.

### Referans Aralıklarının Hesaplanması

Referans aralıkları, popülasyonunun %95'ini kapsayacak şekilde, Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsünün (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) C28-A3 (7) kılavuzuna göre hesaplandı. Referans birey sayısı 120 ve daha büyük olan gruplarda non-parametrik yöntem; referans birey sayısı 120'den az olan gruplarda ise Robust yöntemi kullanıldı (7) Uç değerler Reed yöntemiyle ayıklandı.

Referans aralıklarının hesaplanması ve diğer istatistiksel değerlendirmeler, MedCalc Statistical Software (Version 14.8.1, MedCalc Software Bvba, Belçika) programı aracılığıyla gerçekleştirildi.

### Pediyatrik Referans Aralıkları ile Erişkin Referans Aralığının Karşılaştırılması

Pediyatrik gruplarda (Grup 1-3) belirlenen referans aralıkları ile erişkin grup (Grup 4) için belirlenen referans aralığının karşılaştırılması, z-testi aracılığıyla belirlendi (7).

Bu amaçla, öncelikle karşılaştırılan iki grubun verilerinden yararlanılarak z değeri belirlendi ve ardından bu değer kritik z değeri ile karşılaştırıldı. Hesaplanan z değerinin, kritik z değerinden büyük olması durumunda, iki grup arasında anlamlı farklılık olduğu ve söz konusu gruplar için ayrı ayrı referans aralıklarına ihtiyaç olduğu kabul edildi.

Z değeri aşağıdaki formülle belirlendi:

$$z = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

Formüldeki  $\mu_1$  ve  $\mu_2$  karşılaştırılan iki grubun sırasıyla ortalamaları;  $s_1^2$  ve  $s_2^2$  karşılaştırılan iki grubun sırasıyla standart sapmalarının karesi;  $n_1$  ve  $n_2$  ise karşılaştırılan iki grubun sırasıyla referans birey sayısını ifade etmektedir.

Kritik z değeri ( $z^*$ ) ise şu şekilde hesaplandı:

$$z^* = 3 \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{240}}$$

Formüldeki  $n_1$  ve  $n_2$  ise karşılaştırılan iki grubun sırasıyla referans birey sayısını ifade etmektedir.

## BULGULAR

01.01.2016-31.08.2016 tarih aralığında, mi-nör cerrahi öncesi preoperatif değerlendirme amacıyla anestezi polikliniğine yönlendirilen toplam 800 pediatrik hasta verisi incelendi. 184 hasta, pediatri ve diğer polikliniklerden konsültasyon talebinde bulunduğu için çalışmadan dışlandı. Konsültasyon taleplerinin %64.6 kadar enfeksiyon nedeniyle yapılmış idi.

Pediatrik hastalara ilaveten, aynı tarih aralığında, benzer şekilde minör cerrahi öncesi preoperatif değerlendirme amacıyla anestezi polikliniğine yönlendirilen toplam 143 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar, hiçbir konsültasyon talebinde bulunulmayan ve HBYS kayıtlarında sistemik bir bozukluğa neden olmayan cerrahi patoloji dışında bir hastalık tanısı olmayan kişilerden seçildi.

Yaş, cinsiyet ve cerrahi girişim bilgileri, her bir grup için, Tablo 1'de gösterilmektedir. Grup 1 ve Grup 2 pediatrik hastalarda, erkek bireyler grubun sırasıyla %93.3 ve %96 kadarını teşkil ederken; Grup 3 pediatrik hastalarda bu oran %58.6 kadardı. Benzer şekilde, erişkin bireylerin %87.4 kadarı erkeklerden oluşmakta idi. Pediatrik hastalarda gerçekleştirilen en sık cerrahi işlem sirkumsizyon; erişkinlerde ise nazal septum deviasyonu idi.

Bu çalışmada, PT için normal (kontrol değer aralığı: 10-15 sn.) ve patolojik düzey (kontrol değer aralığı: 20.1-32.5 sn.) İKK sonuçlarına göre günler arası CV değeri sırasıyla %6.5 ve %8.8 olarak hesaplandı. aPTT için ise, normal düzey (kontrol değer aralığı: 24-32.5 sn.) İKK sonuçlarına göre günler arası CV değeri %6.8 ve patolojik düzey (kontrol değer aralığı: 50.9-68.6 sn) İKK sonuçlarına göre %9 olarak hesaplandı. Bu bulgularla benzer olarak, üretici firma tarafından PT ve aPTT testlerinin günler arası varyasyon katsayısı %10 olarak kit prospektüsünde belirtilmiştir.

Hasta sonuçlarının bu çalışmaya dahil edildiği tarih aralığında, üç kez DKK çalışması (siklus 9) gerçekleştirildi ve her birinde iki numune (örnek 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B) çalışıldı. DKK değerlendirme programı tarafından raporlanan standart sapma indeksi değerleri, aPTT için 6 numunenin tümünde  $\pm 1$ 'den küçük; PT için ise 2B numunesi hariç 2'den küçüktü.

Her bir grup için belirlenen PT ve aPTT referans aralıkları, Tablo 2'de yer almaktadır. Z testi sonuçlarına göre (Tablo 3), pediatrik gruplarda belirlenen PT referans aralıkları erişkin grubunki ile benzer bulundu. aPTT için belirlenen referans aralıklarının ise, pediatrik grupların tümünde erişkinlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu belirlendi.

**Tablo 1.** Çalışma popülasyonuna ait demografik bilgiler ve uygulanan elektif minör cerrahi girişimler  
**Table 1.** Demographic data of the study population and elective minor surgical procedures

	Grup 1 (1-5 Yaş)	Grup 2 (6-10 Yaş)	Grup 3 (11-16 Yaş)	Grup 4 (≥18 Yaş)
<b>n</b>	120	324	29	143
<b>Erkek/Kadın</b>	112/8	311/13	17/12	125/18
<b>Yaş (Ortalama ± SD)</b>	3.8±1.5	7.9±1.1	13.4±2	29.1±9.8
<b>Adenoidlerin hipertrofisi</b>	22	28	9	
<b>İnguinal herni</b>	6	9	1	29
<b>Sirkumsizyon</b>	91	286	9	
<b>İnmemiş Testis</b>	1	1		
<b>Pilonidal kist</b>			7	33
<b>Varikosel</b>			2	9
<b>Nazal septum deviasyonu</b>			1	65
<b>Hemoroidler</b>				7

**Tablo 2.** Farklı yaş gruplarında belirlenen PT ve aPTT referans aralıkları  
**Table 2.** PT and aPTT reference intervals determined at different age groups

Test Adı	Tanımlayıcı İstatistikler ve Referans Aralıkları	Grup 1 (1-5 Yaş)	Grup 2 (6-10 Yaş)	Grup 3 (11-16 Yaş)	Grup 4 (≥18 Yaş)
<b>PT (sn.)</b>	Ortalama±SD	12.1±0.8	12.4±0.7	12.5±0.7	12.1±0.9
	Alt Referans Aralığı (%90 Güven Aralığı)	10.7 (10.6-11)	11 (10.8-11.3)	11 (10.6-11.5)	10.7 (10.3-10.8)
	Üst Referans Aralığı (%90 Güven Aralığı)	13.7 (13.5-14.3)	14 (13.8-14.3)	14.1 (13.7-14.6)	14.4 (13.7-15.3)
<b>APTT (sn.)</b>	Ortalama±SD	35.5±4.4	35.4±3.9	35.2±3.3	33.3±3.4
	Alt Referans Aralığı (%90 Güven Aralığı)	26.3 (23-28.4)	28.4 (27.6-29.2)	27.8 (26.3-29.7)	26.0 (24.5-27.8)
	Üst Referans Aralığı (%90 Güven Aralığı)	44.4 (42.7-48.1)	43.9 (42.8-44.9)	41.7 (39.4-43.7)	40.5 (39.7-41.9)

**Tablo 3.** Pediyatrik referans aralıkları ile erişkin referans aralığının z testi ile karşılaştırılması  
**Table 3.** Comparison of the pediatric reference intervals with the adult reference interval with the z test

Test Adı	Z Testi Parametreleri	Grup 1 ile Grup 4'ün Karşılaştırılması	Grup 2 ile Grup 4'ün Karşılaştırılması	Grup 3 ile Grup 4'ün Karşılaştırılması
<b>PT</b>	Z Değeri	0	3.54	2.18
	Kritik Z Değeri	3.14	4.18	2.53
<b>APTT</b>	Z Değeri	4.47*	5.87*	2.81*
	Kritik Z Değeri	3.14	4.18	2.53

\*Hesaplanan z değeri > kritik z değeri: Karşılaştırılan iki grubun referans aralığı birbirinden anlamlı farklıdır.

## TARTIŞMA

Referans aralıkları, bir bireyin sağlıklı olup olmadığının belirlenmesi amacıyla en sık başvurulan karar verme araçlarından biridir. Bu nedenle, doğru değerlendirme yapılabilmesi için, referans aralıklarının doğru şekilde belirlenmesi ve yaş, cinsiyet gibi faktörlere göre değişiminin tespit edilmesi oldukça önemlidir (7). Bu retrospektif çalışmada, minör elektif cerrahi öncesi çocuk ve erişkin hastalardan elde edilen sonuçlar kullanılarak,

PT ve aPTT referans aralıklarının yaşa göre değişimi belirlendi.

Succeeder SF8100 koagülasyon analizöründe aynı marka reaktif kullanılarak farklı yaş gruplarındaki çocuklar için belirlenen PT ve aPTT referans aralıkları, erişkin bireylerin referans aralıkları ile karşılaştırıldığında, PT için farklı pediyatrik yaş grupları ile erişkinler arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenirken, aPTT sonuçlarının çocuklarda erişkinlere göre daha uzun süreli olduğu bulundu.

Günümüzde PT ve aPTT testlerinin analizinin gerçekleştirildiği birçok koagülasyon analizörü ve reaktifi mevcuttur. Daha önceki bazı çalışmalarda, farklı analizör ve reaktif kombinasyonu kullanılarak PT ve aPTT testlerinin pediatrik ve erişkin referans aralıkları belirlenmiştir. Monagle ve ark., (4) STA Compact analizöründe aPTT için dört farklı reaktif [PTT-A (Diagnostica Stago), CK Prest (Diagnostica Stago), Actin FSL (Dade Behring) ve Platelin L (Organon Teknika)] ve PT için Neoplastine-CI (Diagnostica Stago) reaktifleri; Toulon ve ark., (8) ACL TOP 500/700 (Instrumentation Laboratory) analizöründe hem PT hem de aPTT için HemosIL SynthAsil (Instrumentation Laboratory) ve HemosIL APTT-S (Instrumentation Laboratory) reaktifleri; Appel ve ark., (9) Behring BCS System (Siemens Healthcare Diagnostics Products) analizöründe PT için Thromborel S (Siemens Healthcare Diagnostics Products) ve aPTT için Pathromtin SL (Siemens Healthcare Diagnostics Products) reaktifleri; Gallistl ve ark. (10), aPTT için Pathrombtin (Behring) reaktifleri; Li ve ark., (11) aPTT için ACL Futura (Instrumentation Laboratory) analizöründe HemosIL (Instrumentation Laboratory) reaktifleri kullanarak bu çalışmadaki bulgular ile benzer bulgular bildirmişlerdir.

Buna karşın, Flanders ve ark., (12) STA-R analizöründe (Diagnostica Stago) PT için Neoplastin CI+ (Diagnostica Stago) ve aPTT için STA-PTTa (Diagnostica Stago) reaktifleri kullandıkları çalışmalarında, PT sonuçlarının erişkinlere göre çocuklarda daha uzun süreli olduğunu ve aPTT sonuçlarının ise erişkin ve çocuklar arasında farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise, Andrew ve ark., (13) PT için Thromborel S (Behring) ve aPTT için Dade Actin FS (Behring) reaktifleri kullanarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında, PT ve aPTT sonuçlarının tüm yaş gruplarında benzer olduğunu bildirmişlerdir. Andrew ve ark.'nın bulguları ile benzer olarak, daha güncel bir çalışmada, Appel ve ark., (9) Dade Actin FS (Siemens Healthcare Diagnostics Products) reaktiflerini Sysmex CA-1500 System (Sysmex Corporation) koagülasyon analizöründe kullanarak, aPTT sonuçlarının erişkinler ve çocuklar arasında farklı olmadığını göstermişlerdir.

Türk popülasyonunda gerçekleştirilen güncel bir çalışmada, Arslan ve ark., (14) PT için Trini-CLOT PT HTF (Tcoag Ireland) ve aPTT için Trini-CLOT aPTT HS (Tcoag Ireland) reaktifleri kullanarak, PT ve aPTT sonuçlarının çocuklar ve erişkinler arasında anlamlı farklılık gösterdiğini ve bu iki grup için ayrı referans aralıklarının belirlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Pediatrik ve erişkin referans aralıklarının karşılaştırıldığı çalışmaların özellikle aPTT sonuçları arasında gözlenen farklılığın, muhtemelen, aPTT reaktiflerinin pıhtılaşma faktörü eksikliklerine (15, 16, 17) ve lupus antikoagülanlarına farklı duyarlılıkta (18, 19) olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Lupus antikoagülanları, fosfolipid bağlı proteinleri tanyan immünglobulinlerdir ve aPTT reaktiflerinde bulunan fosfolipidleri nötralize ederek optimal pıhtı oluşumunu engellerler ve aPTT sonuçlarında uzamaya neden olabilmektedirler (20). Erişkinlere göre çocuklarda daha sık enfeksiyon gelişmesi nedeniyle, çocuklarda asemptomatik antifosfolipid antikoların ve/veya lupus antikoagülanların varlığı daha genel bir durumdur (10, 11). Bu nedenle lupus antikoagülanlarının çocuklarda aPTT sonuçlarını etkileme potansiyelleri yüksektir.

aPTT reaktifleri, içerdikleri kontakt aktivatör tipi (kaolin, silika, elajik asit veya selit) (19), fosfolipid miktarı ve fosfolipid kaynağı (sentetik, soya veya tavşan beyini) (21) bakımından farklılıklar göstermektedir. Bu değişkenlerden herhangi birindeki farklılık reaktifin duyarlılığında farklılığa neden olabilmektedir. Öyle ki, Lupus Antikoagülan/Fosfolipid-bağımlı Antikor alt komitesine göre aktivatör olarak elajik asit kullanımı silika kullanımına göre aPTT reaktifini lupus antikoagülanlarına daha duyarsız hale getirirken (20), daha güncel bir çalışmada kullanılan aktivatörden bağımsız olarak lupus antikoagülanlarına duyarlılığın fosfolipid konsantrasyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir (22).

aPTT reaktifleri arasındaki farklı duyarlılığa ilaveten, analizörlerin pıhtı oluşumunu belirleme teknolojilerindeki farklılıklar (4) ve çalışılan popülasyonların farklılığı çalışmalar

arasındaki farklı bulguların diğer nedenleri olarak gösterilebilir.

aPTT reaktiflerinin faktör eksikliklerine ve lupus antikoagülanlarına farklı duyarlılığı, daha önceki çalışmalar arasında rastlanan aPTT referans aralığı değerlerinin birbirinden farklı olmasının nedeni olarak da gösterilebilir. Öyle ki, aynı yaş grubu için örneğin 6-10 yaş aralığındaki bireylerden oluşan grup için, bu çalışmada belirlenen referans aralığı 28.4-43.9 sn. iken, aynı yaş grubu için daha önceki bir çalışmada (4) dört farklı aPTT reaktifi için 31.8-43.7, 30.8-34.8, 30.1-40.4 ve 31.0-39.3 sn. şeklinde dört farklı referans aralığı bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada (9) ise, iki farklı aPTT reaktifi kullanılmış ve 31-44 ile 25-32 sn. şeklinde birbirinden farklı referans aralıkları hesaplanmıştır.

aPTT sonuçlarının pediatrik ve erişkin bireyler arasında farklılık göstermesi nedeniyle, erişkin referans aralıklarının pediatrik popülasyonda kullanılması bireylerin sağlıklı olup olmadığının ayırımında yalancı pozitif değerlendirmelere neden olma potansiyeli taşımaktadır. Öyle ki, pediatrik hastalar bu çalışmada belirlenen erişkin referans aralıklarına göre değerlendirildiğinde 1-5 yaş aralığında %10.8, 6-10 yaş aralığında %8.3 ve 11-16 yaş aralığında %10.3 hastanın referans aralığını aşmış olduğu belirlendi. Benzer şekilde, Almesbah ve ark., (23) pediatrik sinir cerrahisi öncesi gerçekleştirilen rutin preoperatif laboratuvar tetkik sonuçlarını değerlendirmişler ve hastaların %25'inde aPTT sonucunun referans aralığı dışında olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, aPTT sonuçlarındaki bu patolojik sonuçlara rağmen cerrahi girişimlerine bağlı olarak herhangi bir kanama komplikasyonu ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise, 1-5 yaş aralığındaki çocukların aPTT sonuçlarının erişkin referans aralığına göre değerlendirilmesi durumunda çocukların yaklaşık %30 kadarının abnormal olarak sınıflandırıldığını bildirmişlerdir (3).

Referans aralığı ile ilgili kılavuzlar ve üretici firmaların kit prospektüslerinde önerilmesiyle birlikte, her laboratuvarın kendi popülasyonuna ve analizör/reaktif kombinasyonuna göre tüm yaş grupları için referans aralıklarını belirlemesi oldukça zordur. Bu durumda, laboratuvarların kullandıkları analizör/reaktif kombinasyonuna uygun literatür bilgisini laboratuvarlarına uyarlamaları bir seçenek olarak önerilmektedir. Bu çalışma, Succeeder SF8100 marka koagülasyon analizörü ve reaktifleri kullanılarak pediatrik popülasyonda PT ve aPTT testlerinin referans aralıklarının belirlendiği ilk çalışmadır. Bu yönüyle, bu çalışmadaki referans aralıklarının aynı analizör ve reaktif kombinasyonunu kullanan laboratuvarlara kaynak olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtları bulunmaktadır. İlk olarak, bu çalışmada referans bireyler seçiminde CLSI C28-A3 kılavuzunda (7) önerilen direkt a priori yöntem kullanılmadı. Bu yöntemin pediatrik popülasyonda referans birey seçiminde uygulanması oldukça zordur. Bu çalışmada referans birey seçimi, a posteriori yöntemle preoperatif değerlendirme verileri kullanılarak gerçekleştirildi; ancak indirekt yöntemden farklı olarak hesaplama tüm veriler yerine bazı dışlama kriterlerine seçilen referans bireyler dahil edildi. Böylece fizyolojik olmayan test sonuçlarını etkileyebilecek unsurlar dışlanmaya çalışıldı. Ayrıca, pediatrik bireylerde koagülasyon testlerinin referans aralıklarının belirlendiği daha önceki çalışmaların birçoğunda referans bireyler benzer şekilde preoperatif değerlendirme için başvuran bireylerden oluşturulmuştur. İkinci kısıtlılık, bu çalışmadaki yaş aralığı 11-16 yıl olan bireylerden oluşan grubun birey sayısının 29 olmasıdır. CLSI C28-A3 kılavuzunda (7) referans aralığının belirlendiği her bir alt grubun en az 120 bireyden oluşmasını tavsiye etmektedir. Ancak; aynı kılavuzda pediatrik ve geriatric popülasyon gibi bu birey sayısına ulaşmanın zor olduğu popülasyonlarda referans aralığının robust yöntemi ile belirlenmesi önerildiği için bu yöntem kullanılarak bu kısıtlılık aşılmaya çalışıldı. Son olarak, bu çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan dolayı yaş gruplarında cinsiyet dağılımının eşit olması sağlanamadı ve tüm yaş gruplarında erkek birey sayısı daha fazlaydı.

Sonuç olarak, bu çalışmada Succeeder SF8100 koagülasyon analizörü ve reaktifleri

kullanıldığında, aPTT referans aralığının çocuklar ve erişkinler arasında anlamlı farklılık gösterdiği ve çocuklardaki değerlerin daha uzun süreli olduğu bulundu. Bu nedenle, çocuklarda aPTT sonuçlarının hatalı yüksek

olarak değerlendirilmesinin engellenmesi amacıyla yaşa özgü referans aralıklarının kullanılması gerekli görülmektedir. Bununla birlikte, PT referans aralığı, çocuklar ve erişkinlerde benzer olarak belirlendi.

#### KAYNAKLAR

1. Wojtkowski TA, Rutledge JC, Matthews DC. The clinical impact of increased sensitivity PT and APTT coagulation assays. *Am J Clin Pathol* 1999;112(2): 225-32.
2. Serafini G, Ingelmo PM, Astuto M, Baroncini S, Borrometi F, Bortone L et al. Preoperative evaluation in infants and children: recommendations of the Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI). *Minerva Anestesiol* 2014;80(4):461-9.
3. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P; Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples. *J Thromb Haemost*. 2012;10(2):298-300.
4. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furnedge J, Newall F, Chan A et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95(2):362-72.
5. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(8):816-20.
6. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70(1):165-72.
7. CLSI. 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.
8. Toulon P, Berruyer M, Brionne-François M, Grand F, Lasne D, Telion C et al. Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost* 2016;116(1):9-16.
9. Appel IM, Grimminck B, Geerts J, Stigter R, Cnossen MH, Beishuizen A. Age dependency of coagulation parameters during childhood and puberty. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2254-63.
10. Gallistl S, Muntean W, Leschnik B, Meyers W. Longer aPTT values in healthy children than in adults: no single cause. *Thromb Res* 1997;88(4):355-9.
11. Li J, Lai X, Yan C, Xu A, Nie L, Zhou Y et al. Age-associated developmental changes in the activated partial thromboplastin time (APTT) and causes of prolonged APTT values in healthy Chinese children. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(12):1531-7.
12. Flanders MM, Crist RA, Roberts WL, Rodgers GM. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. *Clin Chem* 2005;51(9):1738-42.
13. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80(8):1998-2005.
14. Arslan FD, Serdar M, Ari EM, Oztan MO, Kozcu SH, Tarhan H et al. Determination of age-dependent reference ranges for coagulation tests performed using Destiny Plus. *Iran J Pediatr* 2016;26(3):e6177.
15. Martinuzzo M, Barrera L, Rodriguez M, D'Adamo MA, López MS, Otaso JC. Do PT and APTT sensitivities to factors' deficiencies calculated by the H47-A2 2008 CLSI guideline reflect the deficiencies found in plasmas from patients? *Int J Lab Hematol* 2015;37(6):853-60.
16. Dumoulin EN, Fiers L, Devreese KM. Investigation of sensitivity for coagulation factor deficiency in APTT and PT: how to perform it? *Clin Chem Lab Med* 2016;54(5):e169-72.
17. Bowyer A, Kitchen S, Makris M. The responsiveness of different APTT reagents to mild factor VIII, IX and XI deficiencies. *Int J Lab Hematol* 2011;33(2):154-8.
18. Tripodi A, Biasiolo A, Chantarangkul V, Pengo V. Lupus anticoagulant (LA) testing: performance of clinical laboratories assessed by a national survey using lyophilized affinity-purified immunoglobulin with LA activity. *Clin Chem* 2003;49(10):1608-14.
19. Fritsma GA, Dembitzer FR, Randhawa A, Marques MB, Van Cott EM, Adcock-Funk D et al. Recommendations for appropriate activated partial thromboplastin time reagent selection and utilization. *Am J Clin Pathol* 2012;137(6):904-8.
20. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7(10):1737-4.
21. Okuda M, Yamamoto Y. Usefulness of synthetic phospholipid in measurement of activated partial thromboplastin time: a new preparation procedure to reduce batch difference. *Clin Lab Haematol* 2004;26(3):215-23.
22. Kumano O, Ieko M, Naito S, Yoshida M, Takahashi N. APTT reagent with ellagic acid as activator shows adequate lupus anticoagulant sensitivity in comparison to silica-based reagent. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2338-45.
23. Almesbah F, Mandiwanza T, Kaliaperumal C, Caird J, Crimmins D. Routine preoperative blood testing in pediatric neurosurgery. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(6):615-21.