

# Konya Şehir Hastanesi'nde PT, aPTT ve INR Referans Aralıklarının Belirlenmesi

## *Determination of PT, aPTT and INR Reference Intervals in Konya City Hospital*

**Çiğdem Damla Deniz\***      **Munise Yıldız\***      **Mehmet Sinan İyisoy\*\***  
**Said Sami Erdem\***      **Hasan Basri Yıldırım\***      **Betül Kozanhan\***  
**Beyza Ünlü\***

\* Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Konya, Türkiye

\*\* Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi, Konya, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 30 Ekim 2021

**Kabul Tarihi:** 29 Aralık 2021

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı hastanemiz popülasyonunda kullanılacak parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT), uluslararası normalize edilmiş oran (INR) referans değerlerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada Konya Şehir Hastanesinde, 18-65 yaş arası sağlıklı 279 bireye ait preoperatif aPTT, PT ve INR düzeylerine ait veriler değerlendirilmiştir. PT ve aPTT parametreleri Sysmex CS 2500 otoanalizöründe; optik reaksiyon metodu yöntemi ile analiz edildi. Referans aralıkları, R (The R Foundation for Statistical Computing) version 4.0.5 programı kullanılarak hesaplandı.

**Bulgular:** Laboratuvarların kendi popülasyonuna uygun referans aralıklarını tespit etmesi gerekliliğinden yola çıkarak gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamız sonucunda, referans aralığı aPTT için 19.1-28.9, PT için 10-13.7 ng/ml ve INR için 0.9-1.27 olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Çalışmamızda bulduğumuz referans değerler üretici firma tarafından önerilen değerlerden farklılık göstermekle birlikte bu değerlerin hasta popülasyonumuzu daha iyi yansıttığını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** aktive parsiyel tromboplastin zamanı; protrombin zamanı; uluslararası normalize edilmiş oran; referans aralığı

Çiğdem Damla Deniz : <https://orcid.org/0000-0002-6052-4645>  
Munise Yıldız : <https://orcid.org/0000-0003-2644-7540>  
Mehmet Sinan İyisoy : <https://orcid.org/0000-0001-5895-9984>  
Said Sami Erdem : <https://orcid.org/0000-0002-1011-7240>  
Hasan Basri Yıldırım : <https://orcid.org/0000-0002-5104-8907>  
Betül Kozanhan : <https://orcid.org/0000-0002-5097-9291>  
Beyza Ünlü : <https://orcid.org/0000-0002-3224-9498>

**Yazışma adresi:** Hasan Basri Yıldırım  
Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi  
Biyokimya, Konya, Türkiye  
E-mail: [dr.hbyildirim@gmail.com](mailto:dr.hbyildirim@gmail.com)

## ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study is to determine the activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) reference values to be used in our hospital population.

**Materials and methods:** In this study, the data of preoperative aPTT, PT and INR levels of 279 healthy individuals aged 18-65 years in Konya City Hospital were evaluated. PT and aPTT parameters analyzed by the optical reaction method in Sysmex CS 2500 autoanalyzer. Reference intervals were calculated using the "R (The R Foundation for Statistical Computing) version 4.0.5 program.

**Results:** As a result of our study, based on the necessity of laboratories to determine reference intervals suitable for their own population, the reference interval was found to be 19.1-28.9s for aPTT, 10-13.7s for PT and 0.9-1.27 for INR.

**Conclusion:** The reference values we found in our study differ minimally from the values recommended by the manufacturer, we think that these values better reflect our patient population.

**Key words:** activated partial thromboplastin time; prothrombin time; international normalized ratio; reference interval

## GİRİŞ

Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası normalize edilmiş oran (INR), sıklıkla uygulanan koagülasyon tarama testleridir.

PT koagülasyonun ekstrinsik ve ortak yolunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. INR değeri PT'nin laboratuvarlar arası farklılıklarını ortadan kaldırmak için standardize edilmesi ile elde edilmektedir. PT ve INR değerleri klinikte genellikle warfarin antikoagülasyon tedavisini monitörize etme amacıyla değerlendirilir. aPTT koagülasyonun intrinsik ve ortak yolunu değerlendirmek için kullanılır. Klinikte aPTT'den, non-fraksiyone heparin tedavisi izleminin yanı sıra kalıtsal ve edinilmiş faktör eksiklikleri için bir tarama testi olarak da olarak yararlanılmaktadır (1).

Referans aralığı; sağlıklı toplumdan elde edilen "Sağlıklı olmakla ilişkili" değer aralığının, gerekli şartları sağlayacak, güvenli ve kullanışlı olacak şekilde belirlenmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Laboratuvarında analiz edilen tüm testler için üretici firma tarafından belirlenmiş bir referans aralığı bulunsa da toplumun coğrafi, kültürel özellikleri, seçilen referans grupları ve kullanılan laboratuvar teknikleri gibi etkenler nedeniyle referans aralığı testin uygulanacağı toplumun referans değerlerini kesin olarak yansıtmamaktadır. Bu nedenle de uluslararası kılavuzlar her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesini önermektedir (2, 3).

Tanı veya tedavi için karar alınırken, seçilen hastaların pıhtılaşma testi sonuçları, laboratuvar tarafından sağlanan referans aralıkları karşılaştırılarak değerlendirilmektedir (4-6). Test sonuçlarını uygun şekilde değerlendirebilmek için, incelenen popülasyona, analitik çerçeveye ve reaktife özel referans aralıklarına ihtiyaç duyulur (4, 7). Pıhtılaşma tarama testlerinin reaktif ve kit bağımlılıkları biyokimya analizlerine göre daha fazla olduğu için, bu durum daha da özellikle önem kazanmaktadır.

Cerrahi girişim öncesi, hemostatik bozuklukların belirlenmesi amacıyla protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı tüm hastalardan rutin olarak istenmektedir (8).

Laboratuvara özgü referans aralığının belirlenmemesi durumunda kullanılan uygunsuz referans aralıkları hastaların pıhtılaşma test sonuçlarına göre yanlışlıkla kanama eğilimli olarak sınıflandırılmasına, gereksiz test tekrarlarına, ileri tetkik istemlerine (pıhtılaşma faktörleri veya inhibitörleri analizi), gereksiz klinik konsültasyonlara ve bazı durumlarda planlanan cerrahi girişimin iptaline neden olabilmektedir (9, 10).

Çalışmamızda Ağustos 2020 tarihinde açılan Konya Şehir Hastanesinde rutinde preoperatif olarak değerlendirilen PT, aPTT ve INR sonuçları kullanılarak laboratuvarımız referans aralıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Popülasyonu

Bu çalışmaya, Ağustos 2020 ve Kasım 2020 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesinde minör elektif cerrahi öncesi Oftalmoloji, Kulak Burun Boğaz, Üroloji, Ortopedi, Genel Cerrahi, Rekonstrüktif Cerrahi ve Nöroşirürji bölümlerinden, preoperatif değerlendirme kapsamında istenilen 279 hastaya ait PT, aPTT ve INR test sonucu dahil edildi.

Hastaların preoperatif değerlendirilmesi sırasında oluşturulan kayıtlarına retrospektif olarak hastane laboratuvar sisteminden (ALIS Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemleri, Ventura, Türkiye) ulaşıldı.

Kayıtlarında sistemik bir bozukluğa neden olan herhangi bir hastalık tanısı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. Gebeler ve 18 yaş altı verileri çıkarılarak çalışmamız erişkinlerde gerçekleştirildi. 18 ila 65 yaş arasındaki hedef yaş ve cinsiyet dağılımları eşit hale getirildi. Veriler kadın-erkek olarak ve 10'ar yıllık 7 ayrı yaş grubunda ayrı ayrı değerlendirildi.

### Analitik Yöntem

Konya Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında sodyum sitratlı tüplere (0.109 mol/L, %3.2; Vacuetainer, Becton, Dickinson and Company, ABD) alınan numunelerin 2000 g'de 10 dakika santrifüjü ile elde edilen plazma örneklerinde PT ve aPTT parametreleri, analiz edilmektedir. INR değeri için,  $INR = [PT(hasta)/PT(Normal\ bireylerin\ geometrik\ ortalamasınıg)]^{ISI}$  formülü kullanılmaktadır. Pıhtı içeren, hemolizli, lipemik ve kan/antikoagülan oranında uygunsuzluk olan numuneler reddedilmektedir.

Laboratuvarımızda PT ve aPTT ölçümlerinde, Sysmex CS 2500 (Sysmex Inc.,Kobe,Japonya) koagülasyon cihazı ve optik reaksiyon metodu kullanılmaktadır. PT, insan plasentası kaynaklı tromboplastin içeren Thromborel S kit (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Almanya); aPTT ise soya fosfatidleri ve elajik asit içeren Dade Actin FS Activated

PTT kit (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Almanya) kullanılarak ölçülmüştür.

Tıbbi laboratuvar işleyişinin bir parçası olarak, hasta numuneleri çalışılmadan önce farklı düzeyde iki iç kalite kontrol (İKK) numunesi günlük olarak çalışılmaktadır. 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 verilmektedir.

İKK çalışmasına ilaveten, KBUDEK dış kalite kontrol (DKK) değerlendirme programı aracılığıyla ayda bir DKK çalışması gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte, DKK performansının yeterliliği için, standart sapma indeksinin 2'den küçük olması şartı aranmaktadır.

### İstatistiksel Değerlendirme

Referans Aralıklarının Hesaplanması Referans aralıkları, erişkin popülasyonunun %95'ini kapsayacak şekilde, Nonparametrik ve Harrel Davis olmak üzere iki farklı method ile hesaplandı.

Referans aralıklarının hesaplanması için yapılan istatistiksel değerlendirmeler, R (The R Foundation for Statistical Computing) version 4.0.5 programı aracılığıyla gerçekleştirildi.

### BULGULAR

aPTT için Nonparametrik Metod referans değerleri 19.1-28.9 olup 19.1 için %90 güven aralığı (18.5-19.9) ve 28,9 için (28.3-29.8) olarak belirlenmiştir. Harrel Davis yöntemine göre aPTT referans değerleri 19.24-29.11 olup 19.24 için %90 güven aralığı (18.66-19.82) ve 29.11 için (28.40-29.82) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

PT için Nonparametrik Metod referans değerleri 10-13,7 olup 10 için %90 güven aralığı (8,9-10,5) ve 13,7 için (13,4-14,6) olarak belirlenmiştir. Harrel Davis Yöntemi ile bulunan PT referans değerleri 9,99-14,00 olup 9,99 için %90 güven aralığı (9,35-10,63) ve 14,00 için (13,49-14,52)'dir (Tablo 1).

INR'nin için Nonparametrik Metod ile belirlenen referans değerleri 0,9-1,27 olup 0,9 için %90 güven aralığı (0.89-0.92) ve 1.27 için (1.2-1.33) olarak belirlenmiştir. Harrel Davis Yöntemi ile bulunan INR referans değerleri 0.91-1.28 olup 0.91 için %90 güven aralığı (0.89-0.92) ve 1.28 için (1.22-1.34)'dür (Tablo 1).

## TARTIŞMA

Bireyin sağlık durumunu değerlendirmek için kullanılan en önemli parametrelerden birisi de referans aralıklarıdır. Sağlıklı bireyler kullanılarak elde edilen referans aralıkları, hastalıklı bireylerin belirlenmesinde ve hastalık değişikliklerinin izlenmesinde önemli rol oynamaktadır (11).

Referans aralıkları belirlenirken yaş, cinsiyet, referans aralığının uygulanacağı toplum, kullanılan kitler ve analiz cihazları gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması önerilmektedir (12, 13).

Laboratuvarların kendi popülasyonuna uygun referans aralıklarını tespit etmesi gerekliliğinden yola çıkarak gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamız sonucunda, referans aralığı aPTT için 19.1-28.9s, PT için 10-13.7s ve INR için 0.9-1.27 olarak bulunmuştur.

Pek çok laboratuvarların kaynak olarak kullandığı Tietz NW'nin "Clinical Guide to Laboratory Tests" kitabında referans aralığı aPTT için alt sınır 20-25s, üst sınır < 35s olarak verilirken; PT için 11-16s olarak verilmiştir. Ayrıca yenidoğanda uzun olan PT değerlerinin 6 aydan itibaren yetişkin düzeylerine ulaşacağı belirtilmiştir (14).

Referans değerleri, klinisyenin verileri yorumlamasına yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Bu nedenle, referans aralığının türetilmesi ve kullanılması klinik uygulamaya ve ihtiyaca dayalı olmalıdır. Kendi referans aralıklarını elde etmek isteyen laboratuvar, yeterli sayıda sağlıklı bireyden oluşan bir grup elde etme sorunu ile karşı karşıyadır; örnekler tamamen sağlıklı bireylerden oluşmayabilir. Bu durumda popülasyonu daha iyi tanımlamak için spesifik kriterlere ihtiyaç duyulur (15).

Hastanemiz erişkin koagülasyon parametrelerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda kullanılan kitlerin üretici firması, referans aralığı değerlerini aPTT için 22.1-28.1s, PT için 10.4-12.6s ve INR için 0.8-1.2 olarak vermiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz aPTT ve PT referans aralığının üst sınırı bu değerlerden yüksekken, alt sınır düşük bulunmuştur. INR için ise kitte verilen değerlere kıyasla alt sınırı daha yüksek, üst sınırı ise oldukça yakın olarak bulduk.

Aral ve ark'nın 15-80 yaş aralığında gerçekleştirdiği koagülasyon testlerinin referans aralığı çalışmasında da PT için 10.4-12.6s ve APTT için 22.7-31.8s değerleri tespit edilmiştir (16). Klinik laboratuvarların kendi referans aralıklarını belirlemeleri önerilir. Ancak, klinik laboratuvarlar için yoğun iş yükü nedeniyle rutin uygulamada bu zor olabilir. Bu nedenle, rutin laboratuvarların klinik kullanım için uygulamadan önce referans aralıklarını external bir kaynaktan aktarması ve doğrulaması önemlidir. Referans aralıkları kit prospektüsleri, literatürde yayınlanan çalışmalar, yerel referans aralıkları çalışmaları, çok merkezli çalışmalar,

**Tablo 1.** Erişkin Serum PT, aPTT, INR Parametreleri için Referans Değerleri ve Güven Aralığı  
**Table 1.** Reference Values and Confidence Interval for Adult Serum PT, aPTT, INR Parameters

Nonparametrik Metod Referans Değerleri				Harrel Davis Metod Referans Değerleri		
		%95 Güven Aralığı		%95 Güven Aralığı		
		Alt Sınır	Üst Sınır	Alt Sınır		Üst Sınır
aPTT <sub>(saniye)</sub>	19.1-28.9	18.5-19.9	28.3-29.8	19.24-29.11	18.66-19.82	28.40-29.82
PT <sub>(saniye)</sub>	10-13.7	8.9-10.5	13.4-14.6	9.99-14.00	9.35-10.63	13.49-14.52
INR	0.9-1.27	0.89-0.92	1.2-1.33	0.91-1.28	0.89-0.92	1.22-1.34

laboratuvar anketleri, ilgili kılavuzlar, fikir birliği beyanları ve veritabanları madenciliği dahil olmak üzere çeşitli dış kaynaklardan alınabilir. Aynı popülasyondan kaynaklanan yerel/çok merkezli çalışmalardan elde edilen mevcut referans aralıkları varsa, laboratuvarlar öncelikle bu referans aralıkları almaya teşvik edilir. Biz de çalışmamız sonuçlarından bu yönde faydalanılabileceğini düşünmekteyiz (17).

Yeni reaktiflerin, metodolojilerin ve cihazların geliştirilmesi güncel referans değerlerinin belirlenmesini gerekli kılmıştır. Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS) belgesine göre, fizyolojik olarak sağlam temele dayanmadığı ya da klinik olarak gerekli olmadığı sürece referans aralıkları erkek ve kadınlara veya farklı yaş gruplarına bölünmemesi gerekmektedir (18).

Günümüzde koagülasyon proteinlerinin doğru izlenmesi için daha küçük hacimler gerektiren testler kullanılmakla birlikte pediatrik yaş grubunda yeterli miktarda kan elde etmekte yaşanan zorluklar, bu yaş grubunda

referans değerlerinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Ek olarak, polisitemi ve asfiksi gibi çok klinik durumun da sonuçları etkileyeceği dikkate alınmalıdır. Sonuç olarak, pediatrik referans aralıklarının oluşturulması ve gelişimsel hemostaz kavramına aşına olmayan hekimler için yorumlanması kolay değildir. Bir sonraki çalışmamızda preoperatif olarak rutin koagülasyon testleri çalışılmış, bu test sonuçlarını etkileyecek sağlık problemi olmayan pediatrik hasta sonuçları kullanılarak referans aralıklarının belirlenmesini ve erişkin hasta referansları ile kıyaslamasını yapmayı planlamaktayız (19).

Bölgesel referans aralıklarının gerek klasik kitaplarda gerekse kit insertlerinde verilen Amerika ya da Avrupa popülasyonlarına dayanan değerlerden daha farklı olduğunu düşünmekteyiz. Bölge popülasyonuna uygun referans değerleri belirlenmesinin oldukça önemli olduğu ve araştırmamız sonuçlarının hastanemizde aPTT, PT ve INR sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılması gerektiği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med.* 2017;48(4):295-313.
2. Horowitz GL. Establishment and use of reference values. In: Burtis CA, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 7th ed. Missouri: Elsevier Saunders; 2006. p. 61-9.
3. Solberg HE. The theory of reference values Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983;21(11):749-60.
4. Castellone DD. Establishing reference intervals in the coagulation laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2017;39 Suppl 1:121-7.
5. Mackie I, Cooper P, Lawrie A, Kitchen S, Gray E, Laffan M, et al. Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(1):1-13.
6. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J, intervals ICoR, Decision L. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits - A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(6):420-31.
7. Milos M, Herak DC, Zadro R. Discrepancies between APTT results determined with different evaluation modes on automated coagulation analyzers. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1 Pt 2):33-9.
8. 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.
9. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P, Perinatal, Paediatric Haemostasis Subcommittee of the S, Standardization Committee of the International Society on T, et al. Developmental hemostasis: recommendations for laboratories reporting pediatric samples. *J Thromb Haemost.* 2012;10(2): 298-300.
10. 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.
11. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. *Clin Chim Acta.* 2003;334(1-2):5-23.
12. Institute CaLS. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved. Guideline 2008 [Third Edition]; Available from: [https://clsi.org/media/1421/ep28a3c\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1421/ep28a3c_sample.pdf).

13. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. *Blood Rev.* 2010;24(2):63-8.
14. Wu AHB. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests*. 4th ed; Elsevier Saunders; 2006. 46, 928 p.
15. Horn PS, Pesce AJ. *Reference intervals: A user's guide*. American Association for Clinical Chemistry Press. 2005:3-36.
16. Aral H, Usta M, Cilingirturk AM, Inal BB, Bilgi PT, Guvenen G. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored data. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(8):647-52.
17. Ozarda Y, Higgins V, Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 2018;57(1):30-7.
18. Standards NCfCL. How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline 2000 [Second Edition]; Available from: [https://docs.ufpr.br/~taconeli/CE06219/Artigo\\_FR3.pdf](https://docs.ufpr.br/~taconeli/CE06219/Artigo_FR3.pdf).
19. Mitsiakos G, Papaioannou G, Papadakis E, Chatziioannidis E, Giougi E, Karagianni P, et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2009;124(3):288-91.