

Konya Şehir Hastanesi Merkezi Laboratuvar Verilerinden Koagülasyon Testleri Referans Aralıklarının İndirekt Yöntemle Belirlenmesi ve Yaşa Bağımlı Değişiminin İncelenmesi

Makale Türü
Araştırma

Geliş Tarihi
16 Ocak 2025

Kabul Tarihi
9 Mayıs 2025

Çiğdem Damla DENİZ¹
Sena TAYİZ²
Mahmut Sami TUTAR³
Hasan Basri YILDIRIM⁴
Munise YILDIZ⁵
Said Sami ERDEM⁶
Betül KOZANHAN⁷
Deniz Yılmaz SAK⁸
Pınar TONBAKLAR⁹

Özet: Konya Şehir Hastanesi Merkezi Laboratuvar verilerinden elde edilen bilgilerle hastane popülasyonunda kullanılmak üzere parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) ve uluslararası normalize edilmiş oranın (INR) yaş ve cinsiyete özgü referans değerlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ağustos 2020-Mart 2023 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesine minör elektif cerrahi öncesi preoperatif değerlendirme kapsamında başvuran 0-95 yaş arasındaki hastaların PT, aPTT ve INR test sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya genetik veya edinilmiş kanama bozukluğu olan, kanama bozukluğu tedavisi (varfarin, DMAH, ASA) için düzenli ilaç kullanan hastalar dahil edilmemiştir. PT ve aPTT ölçümleri, otomatik pıhtılaşma analiz cihazı olan Sysmex CS 5100'de optik algılama yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Toplam 1253 kişi (708 erkek ve 545 kadın) yaşlarına göre 12 gruba ayrılmıştır. Sonuçlar, INR alt sınır değerinin tüm hastalarda 0,93; üst sınır değerinin ise 1,29 olduğunu göstermiştir. PT alt sınır değeri tüm hastalar için 10,70 saniye, üst sınır değeri ise 14,50 saniye olarak belirlenmiştir. aPTT referans aralıkları yaş gruplarına göre değişiklik göstermiştir; örneğin, 0-5 ay grubunda alt sınır 20,63 ve üst sınır 35,45 saniye iken, 6 ay ve üzeri hastalarda alt sınır 19,7 ve üst sınır 29,6 saniye olarak bulunmuştur. Çalışmamız sonucunda, üreticiler tarafından sağlanan referans aralıkları ile farklılıklar olduğu ortaya konmuş ve yetişkinlere kıyasla bazı pediatrik yaş grupları için spesifik aPTT referans aralıklarının gerekliliği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: PT, aPTT, INR, koagülasyon, referans aralığı

¹Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, c.d.cetinkaya@gmail.com;  0000-0002-6052-4645

²Corresponding author, Konya Şehir Hastanesi-Konya/ Türkiye; senaozdemir422@gmail.com  0000-0002-3986-3220

³Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, masatu42@gmail.com;  0000-0002-5709-6504

⁴Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, drhbyildirim@gmail.com;  0000-0002-5104-8907

⁵Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, drmunise@hotmail.com;  000-0003-2644-7540

⁶Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, serdem1505@yahoo.com;  0000-0002-1011-7240

⁷Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, betulkozanhan@gmail.com;  0000-0002-5097-9291

⁸Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, denizyilmazsak@gmail.com  0009-0006-5681-7580

⁹Konya Şehir Hastanesi-Konya/Türkiye, pinartontbaklarbilgi@gmail.com;  0000-0001-6598-0458

Determination of Coagulation Tests Reference Ranges from Konya City Hospital Central Laboratory Data by Indirect Method and Investigation of Age-Dependent Changes

Abstract: This study aimed to establish age- and gender-specific reference ranges for activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT), and the international normalized ratio (INR) using data from the Central Laboratory of Konya City Hospital. The study retrospectively analyzed PT, aPTT, and INR results from patients aged 0-95 years who underwent preoperative evaluations for minor elective surgeries between August 2020 and March 2023. Patients with genetic or acquired bleeding disorders or who were on regular anticoagulant therapy (e.g., warfarin, LMWH, ASA) were excluded. PT and aPTT measurements were conducted using the Sysmex CS 5100 coagulation analyzer with an optical detection method. A total of 1,253 individuals (708 males and 545 females) were divided into 12 age groups. The results indicated an INR reference range of 0.93-1.29 for all patients. The PT reference ranges were determined as 10.70-14.50 seconds, while aPTT reference ranges varied by age. For instance, for patients aged 0-5 months, the lower and upper limits were 20.63 and 35.45 seconds, respectively; for patients aged six months and over, these limits were 19.7 and 29.6 seconds. Our study revealed differences with the reference ranges provided by manufacturers and emphasized the need for specific aPTT reference ranges for some pediatric age groups compared to adults.

Keywords: PT, aPTT, INR, coagulation, reference range

GİRİŞ

Protrombin zamanı (PT) koagülasyonun ekstrinsik yolunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir (Rizzo et al., 2008). Uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), laboratuvarlar arasında PT sonuçlarında görülen farklılıkları standardize etmek için kullanılır. PT ve INR değerleri pıhtılaşma bozukluklarının teşhisinde, karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesinde, cerrahi girişim öncesi kanama riskinin belirlenmesinde ve oral antikoagülan tedavisinin monitörizasyonunda kullanılmaktadır (Tripodi & Mannucci, 2011). Ayrıca, INR testi, kronik karaciğer yetmezliği ve Child-Pugh sınıflandırmasında önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır (Kartekin et al., 2020). Özellikle, varfarin gibi K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalarda bu parametrelerin takibi, tedavi başarısını doğrudan etkileyebilir (Rosendaal et al., 1993).

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), intrinsek ve ortak yolların II, V, VIII, IX, X, XI ve XII faktörlerinin eksikliği için bir tarama testi olmasının yanı sıra klinikte non-fraksiyone heparin tedavisi izleminde de kullanılır (Winter et al., 2017). Ayrıca aPTT, yalnızca hemostaz sisteminin değerlendirilmesinde değil, aynı zamanda lupus antikoagülan varlığı gibi spesifik durumların araştırılmasında da kullanılmaktadır (Devreese et al., 2020).

Referans aralıkları, test sonuçlarının uygun yorumlanması, buna bağlı olarak klinik tanı konulması ve tedavinin belirlenmesi için gereklidir. Laboratuvarlar genellikle popülasyona özgü referans aralıkları belirlemek yerine kit üreticisinin referans aralığını kullanır. Fakat toplumun coğrafi, kültürel özellikleri, seçilen referans grupları ve kullanılan laboratuvar teknikleri gibi etkenler nedeniyle her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi son derece önemlidir. Uluslararası kılavuzlar laboratuvarlara, popülasyona özgü referans aralığı belirlemeyi önermektedir (Horowitz, 2006). Referans aralıklarının belirlenmesinde popülasyona özgü varyasyonlar dikkate alınmalıdır. Bu, özellikle pediatrik ve geriatik hastalarda yaşa bağlı fizyolojik değişikliklerin doğru bir şekilde yorumlanması açısından önemlidir (Katayev et al., 2010).

Pediatrik dönemde koagülasyon sistemi bileşenlerinin plazma konsantrasyonlarına ait bilgi sınırlı olduğu için PT, aPTT ve INR testleri için yetişkinlerde kullanılan referans aralıkları çocuklar için de kullanılmaktadır. Pediatrik hastalardaki hemostaz fizyolojisinin yetişkinlerden farklı olması nedeniyle çocuk yaşına bağlı olarak referans aralığı değişebilir (Lippi et al., 2007). Bu sebeple çocuklara doğru tanı koymak, gereksiz ileri tetkiklerden kaçınmak için yaşa özgü referans aralıklarının oluşturulması gerekmektedir.

Bu çalışmada, laboratuvarımızın kullandığı cihaz ve reaktiflere özgü referans aralıklarının tanımlanması, klinik pratikte doğruluk ve güvenilirliği artırmayı hedeflemektedir. Ayrıca, bu veriler ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlamak için paylaşılacaktır.

Bu çalışmamızın amacı popülasyonu yaş ve cinsiyet gruplarına ayırarak, hastanemize özgü her yaş ve cinsiyet grubu için PT, aPTT, INR referans aralıkları belirleyip, sonuç raporunda yaşa ve cinsiyete özgü farklı referans değerleri kullanımının gerekliliğini vurgulamaktır.

YÖNTEM

Hasta Popülasyonu

Ağustos 2020'den Mart 2023'e kadar Konya Şehir Hastanesine minör elektif cerrahi öncesi preoperatif değerlendirme kapsamında başvuran 1253 hastaya ait PT, aPTT ve INR ölçümleri analiz edilmiştir. Oftalmoloji, Kulak Burun Boğaz, Üroloji, Ortopedi, Genel Cerrahi, Rekonstrüktif Cerrahi ve Nöroşirurji bölümlerinden hastaların preoperatif değerlendirmesi sırasında oluşturulan kayıtları retrospektif olarak hastane laboratuvar veri tabanından (ALIS Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemleri, Ventura, Türkiye) alınmıştır. Kayıtlarında Genetik ve edinilmiş kanama bozukluğu tanısı (Faktör eksikliği, homosistinüri, faktör V Leiden mutasyonu vb.) olan hastalar ve kanama bozukluğu tedavisi için düzenli ilaç (Varfarin, DMAH, ASA) kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. 0 ile 95 yaş arasındaki hedef yaş ve cinsiyet dağılımları dengelenmiştir.

Kan örnekleri 1:9 hacim sitrat içeren vakum tüplerine (0.109 mol/L, %3.2; Vacueter, Becton, Dickinson and Company, ABD) alınıp 2500 g'de 20°C derecede 10 dakika santrifüj edilip, elde edilen plazma örneklerinde PT ve aPTT parametreleri analiz edilmiştir. INR, gruba özgü Uluslararası Duyarlılık Endeksi (ISI) değerleri kullanılarak, PT'ye göre hesaplandı Pıhtı içeren, hemolizli, lipemik ve kan/antikoagülan oranında uygunsuzluk olan numuneler reddedilmiştir. PT ve aPTT ölçümleri, otomatik pıhtılaşma analiz cihazı, Sysmex CS5100 (Sysmex Inc. Kobe, Japonya) üzerinde ve optik algılama yöntemiyle, üreticinin talimatlarına ve laboratuvar standart çalışma prosedürlerine uygun olarak yapılmıştır. PT, insan plasenta 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. Tüm parametreler için hasta numuneleri çalışılmadan önce farklı düzeyde iki iç kalite kontrol numunesi (İKK) günlük olarak çalışılmış ve her ay dış kalite kontrol yapılmıştır.

İstatistiksel yöntem

Çalışmadan elde edilecek verilerin analizinde IBM-Statistical Package for Social Sciences (IBM-SPSS Inc., Şikago, IL, ABD) 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu 'Kolmogorov-Smirnov testi' ile incelendi. Aykırı değerleri veri setlerinden çıkarmak için Tukey yöntemi kullanıldı. Serum kan parametrelerinin alt referans değeri için 2.5 persantil, üst referans değeri için 97,5 persantil aralıkları baz alındı (H.E. Solberg, The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program, Clin. Chem. Lab. Med. 42 (2004) 710-714.). Alt ve üst referans değerlerinin %90 güven aralığı değerleri belirtildi.

BULGULAR

Araştırmaya 708 erkek, 545 kadın hasta dahil edildi. Hastalar yaşlara göre '0-5 ay', '6-12 ay', '1-5 yaş', '6-10 yaş', '11-18 yaş', '19-29 yaş', '30-40 yaş', '41-51 yaş', '52-62 yaş', '63-73 yaş', '74-84 yaş' ve '85-95 yaş' olmak üzere 12 gruba ayrıldı. Cinsiyet ve yaşa göre hastaların INR, PT ve aPTT alt ve uç referans değerleri tablo 1-3 ve şekil 1-3'te gösterilmiştir. Tüm hastalar INR referans değerleri açısından değerlendirildiğinde, 'Tüm hastalar' için INR alt sınır değeri (2,5 Persantil (%90 GA)) 0,93(0,92-0,94) idi. Bu değer 'Erkek cinsiyet' için 0,93(0,92-0,94) iken, 'Kadın cinsiyet' için 0,93(0,93-0,94) bulunmuştur. INR üst sınır değeri (97,5 Persantil (%90 GA)) 'Tüm hastalar' için 1,29(1,27-1,30), 'Erkek cinsiyet' için 1,29(1,27-1,30) ve 'Kadın cinsiyet' için ise 1,29(1,26-1,32) bulunmuştur (Tablo 1, Şekil 1).

Tüm hastalar PT (saniye) referans değerleri açısından değerlendirildiğinde, 'Tüm hastalar' için PT alt sınır değeri (2,5 Persantil (%90 GA)) 10,70(10,60-10,80) idi. Bu değer 'Erkek cinsiyet' için 10,67(10,60-10,80) iken, 'Kadın cinsiyet' için 10,70(10,60-10,77) bulunmuştur. PT üst sınır değeri (97,5 Persantil (%90 GA)) 'Tüm hastalar' için 14,50(14,30-14,70), 'Erkek cinsiyet' için 14,50(14,33-14,63) ve 'Kadın cinsiyet' için ise 14,54(14,10-14,84) bulunmuştur (Tablo 2, Şekil 2).

Buna ek olarak hastalar aPTT parametresi için yaşa göre '0-5 ay' ve '6 ay ve üzeri' olarak değerlendirildi. Tüm hastalar aPPT (saniye) alt sınır değeri (2,5 Persantil (%90 GA)) için '0-5 ay' grubunda 20,63 (20,50-22,38) iken '6 ay

ve üzeri' hastalarda 19,7(19,2-20,0) idi. Erkek cinsiyet için aPTT alt sınır değeri (2,5 Persantil (%90 GA)) '0-5 ay' grubunda 20,83 (20,54-22,30) iken '6 ay ve üzeri' hastalarda 20,0 (19,5-20,3) idi. Kadın cinsiyet için ise PT alt sınır değeri (2,5 Persantil (%90 GA)) '0-5 ay' grubunda 20,50 (20,50-24,10) iken '6 ay ve üzeri' hastalarda 19,2 (18,6-19,9) idi (Tablo 3). Tüm hastalar aPPT (saniye) üst sınır değeri (97,5 Persantil (%90 GA)) için '0-5 ay' grubunda 35,45 (34,60-36,40) iken '6 ay ve üzeri' hastalarda 29,6 (29,4-30,3) idi. Erkek cinsiyet için PT üst sınır değeri (97,5 Persantil (%90 GA)) '0-5 ay' grubunda 35,93(35,00-36,40) iken '6 ay ve üzeri' hastalarda 29,9 (29,5-30,4) idi. Kadın cinsiyet için ise PT üst sınır değeri (97,5 Persantil (%90 GA)) '0-5 ay' grubunda 33,87 (32,10-33,80) iken '6 ay ve üzeri' hastalarda 29,6 (28,9-30,2) idi (Tablo 3, Şekil 3).

Tablo 1. Serum INR parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre referans değerleri ve güven aralığı.

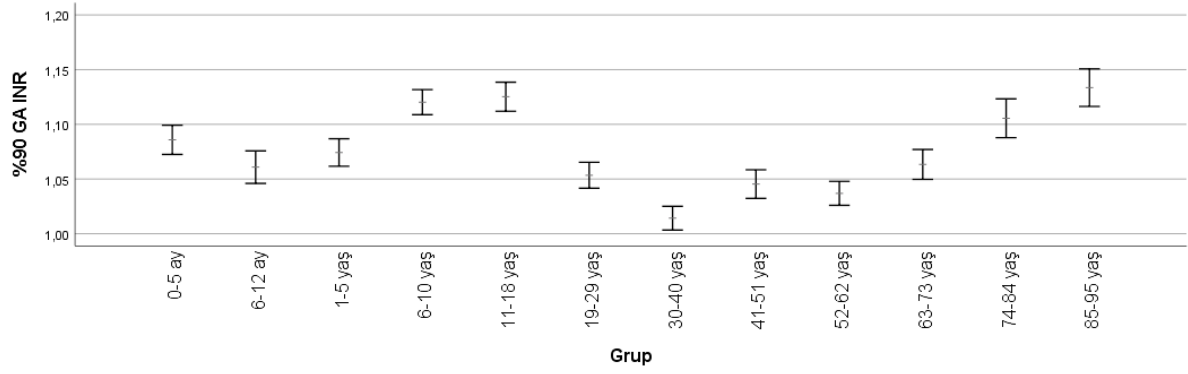
Yaş	Alt ve Üst sınır	Tüm hastalar, n=1253		Erkek, n=708		Kadın, n=545	
		Hasta sayısı	Referans aralığı	Hasta sayısı	Referans aralığı	Hasta sayısı	Referans aralığı
0-5 ay	Alt sınır (%90 GA)		0,95(0,92-0,97)		0,94(0,92-0,97)		0,95(0,95-1,00)
	Üst sınır (%90 GA)	86	1,24(1,21-1,29)	60	1,26(1,20-1,29)	26	1,22(1,17-1,23)
6-12 ay	Alt sınır (%90 GA)		0,92(0,92-0,94)		0,92(0,92-0,94)		0,94(0,94-0,97)
	Üst sınır (%90 GA)	83	1,24(1,20-1,26)	57	1,25(1,20-1,26)	26	1,22(1,11-1,23)
1-5 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,92(0,89-0,94)		0,9(0,89-0,93)		0,94(0,94-0,96)
	Üst sınır (%90 GA)	155	1,32(1,25-1,34)	97	1,25(1,22-1,27)	58	1,37(1,31-1,41)
6-10 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,98(0,96-1)		0,97(0,95-0,99)		1,00(1,00-1,02)
	Üst sınır (%90 GA)	146	1,3(1,27-1,39)	84	1,28(1,25-1,29)	62	1,39(1,27-1,40)
11-18 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,96(0,95-0,99)		0,96(0,94-0,99)		0,96(0,96-0,99)
	Üst sınır (%90 GA)	149	1,33(1,3-1,37)	107	1,34(1,31-1,38)	42	1,34(1,26-1,34)
19-29 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,93(0,9-0,93)		0,9(0,9-0,95)		0,93(0,93-0,93)
	Üst sınır (%90 GA)	107	1,2(1,18-1,21)	47	1,19(1,16-1,19)	60	1,20(1,19-1,21)
30-40 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,92(0,9-0,93)		0,9(0,9-0,95)		0,92(0,92-0,93)
	Üst sınır (%90 GA)	74	1,13(1,1-1,14)	32	1,12(1,11-1,13)	42	1,14(1,10-1,14)
41-51 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,91(0,89-0,94)		0,9(0,89-0,94)		0,91(0,91-0,94)
	Üst sınır (%90 GA)	102	1,22(1,2-1,24)	49	1,23(1,20-1,24)	53	1,22(1,18-1,23)
52-62 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,92(0,91-0,93)		0,92(0,91-0,94)		0,92(0,92-0,93)
	Üst sınır (%90 GA)	103	1,2(1,16-1,21)	59	1,21(1,15-1,21)	44	1,20(1,14-1,20)
63-73 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,94(0,92-0,96)		0,92(0,92-0,98)		0,95(0,95-0,96)
	Üst sınır (%90 GA)	72	1,22(1,19-1,23)	42	1,22(1,17-1,22)	30	1,21(1,16-1,23)
74-84 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,91(0,91-0,96)		0,97(0,97-1,03)		0,91(0,91-0,94)
	Üst sınır (%90 GA)	85	1,33(1,27-1,35)	40	1,29(1,27-1,29)	45	1,35(1,21-1,35)
85-95 yaş	Alt sınır (%90 GA)		0,97(0,94-1,01)		0,99(0,99-1,05)		0,95(0,94-1,01)
	Üst sınır (%90 GA)	91	1,34(1,32-1,35)	34	1,35(1,33-1,35)	57	1,31(1,27-1,32)

Tablo 2. Serum INR parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre referans değerleri ve güven aralığı.

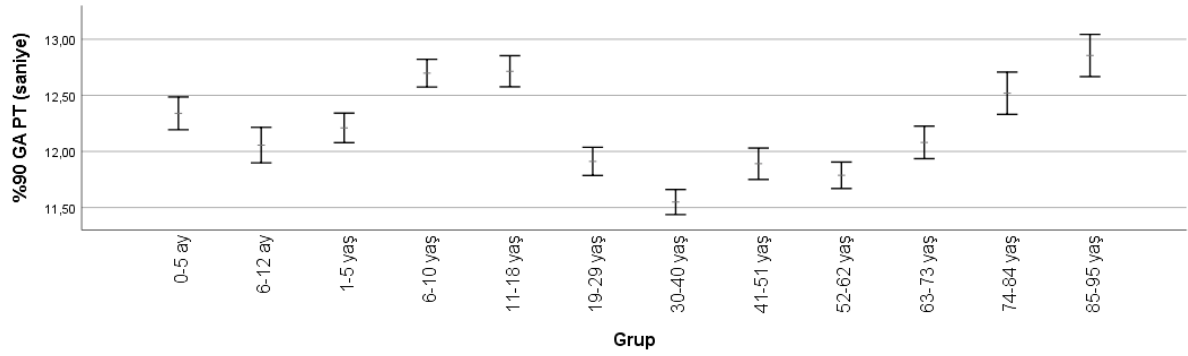
Yaş	Alt ve Üst sınır	Tüm hastalar, n=1253		Erkek, n=708		Kadın, n=545	
		Hasta sayısı	Referans aralığı	Hasta sayısı	Referans aralığı	Hasta sayısı	Referans aralığı
0-5 ay	Alt sınır (%90 GA)	86	10,9 (10,6-11,1)	60	10,76(10,60-11,04)	26	10,90(10,90-11,40)
	Üst sınır (%90 GA)		14,05(13,70-14,60)		14,34(13,70-14,60)		13,76(13,26-13,80)
6-12 ay	Alt sınır (%90 GA)	83	10,52(10,50-10,80)	57	10,50(10,50-10,75)	26	10,80(10,80-11,30)
	Üst sınır (%90 GA)		13,89(13,59-14,10)		14,01(13,60-14,10)		13,66(12,64-13,80)
1-5 yaş	Alt sınır (%90 GA)	155	10,78(10,59-10,89)	97	10,60(10,50-10,85)	58	10,80(10,80-11,00)
	Üst sınır (%90 GA)		14,80(14,10-15,07)		14,11(13,80-14,40)		15,37(14,73-15,70)
6-10 yaş	Alt sınır (%90 GA)	146	11,20(11,04-11,43)	84	11,11(10,90-11,30)	62	11,40(11,40-11,60)
	Üst sınır (%90 GA)		14,63(14,30-15,40)		14,50(14,20-14,60)		15,49(14,28-15,60)
11-18 yaş	Alt sınır (%90 GA)	149	11,00(10,90-11,26)	107	10,97(10,80-11,29)	42	11,02(11,00-11,33)
	Üst sınır (%90 GA)		14,83(14,53-15,41)		14,98(14,59-15,50)		14,86(14,20-14,90)
19-29 yaş	Alt sınır (%90 GA)	107	10,47(10,30-10,70)	47	10,34(10,30-10,70)	60	10,56(10,40-10,70)
	Üst sınır (%90 GA)		13,43(13,25-13,60)		13,38(13,03-13,40)		13,55(13,30-13,60)
30-40 yaş	Alt sınır (%90 GA)	74	10,56(10,30-10,70)	32	10,30(10,30-10,90)	42	10,61(10,60-10,70)
	Üst sınır (%90 GA)		12,81(12,50-12,90)		12,70(12,50-12,80)		12,87(12,44-12,90)
41-51 yaş	Alt sınır (%90 GA)	102	10,40(10,20-10,70)	49	10,25(10,20-10,66)	53	10,44(10,40-10,83)
	Üst sınır (%90 GA)		13,69(13,50-13,90)		13,83(13,50-13,90)		13,69(13,28-13,80)
52-62 yaş	Alt sınır (%90 GA)	103	10,50(10,40-10,69)	59	10,45(10,40-10,73)	44	10,52(10,50-10,74)
	Üst sınır (%90 GA)		13,54(13,20-13,60)		13,55(13,20-13,60)		13,59(12,94-13,60)
63-73 yaş	Alt sınır (%90 GA)	72	10,75(10,50-11,00)	42	10,54(10,50-11,20)	30	10,80(10,80-11,00)
	Üst sınır (%90 GA)		13,72(13,43-13,80)		13,68(13,20-13,70)		13,74(13,49-13,80)
74-84 yaş	Alt sınır (%90 GA)	85	10,43(10,40-11,00)	40	11,12(11,10-11,70)	45	10,40(10,40-10,77)
	Üst sınır (%90 GA)		14,93(14,30-15,10)		14,50(14,30-14,50)		15,08(13,60-15,10)
85-95 yaş	Alt sınır (%90 GA)	91	11,13(10,80-11,50)	34	11,30(11,30-11,90)	57	10,94(10,80-11,49)
	Üst sınır (%90 GA)		15,17(14,82-15,30)		15,21(15,07-15,30)		14,81(14,20-14,90)

Tablo 3. Serum aPTT parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre referans değerleri ve güven aralığı.

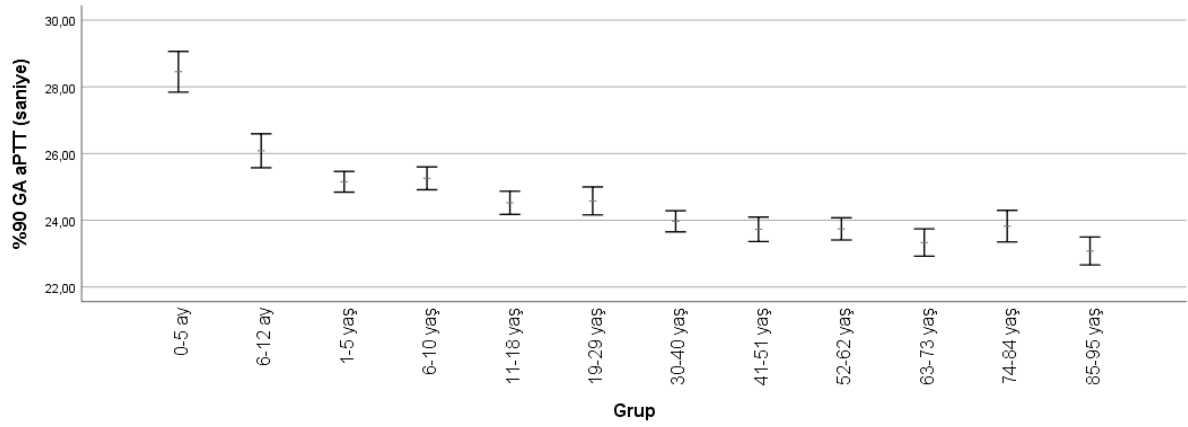
Yaş	Alt ve Üst sınır	Tüm hastalar, n=1253		Erkek, n=708		Kadın, n=545	
		Hasta sayısı	Referans aralığı	Hasta sayısı	Referans aralığı	Hasta sayısı	Referans aralığı
0-5 ay	Alt sınır (%90 GA)	86	20,63(20,50-22,38)	60	20,83(20,54-22,30)	26	20,50(20,50-24,10)
	Üst sınır (%90 GA)		35,45(34,60-36,40)		35,93(35,00-36,40)		33,87(32,10-33,80)
6-12 ay	Alt sınır (%90 GA)	83	20,46(19,2-22,26)	57	19,70(19,20-22,17)	26	21,90(21,90-23,50)
	Üst sınır (%90 GA)		32,59(31,61-32,80)		32,71(31,65-32,80)		30,95(29,03-31,99)
1-5 yaş	Alt sınır (%90 GA)	155	20,46(19,90-21,27)	97	20,59(19,2-21,44)	58	19,99(19,9-21,6)
	Üst sınır (%90 GA)		29,81(29,41-30,88)		30,31(29,50-31,6)		29,95(28,50-30,80)
6-10 yaş	Alt sınır (%90 GA)	146	20,57(19,90-21,10)	84	20,11(19,7-21,1)	62	20,50(20,10-21,74)
	Üst sınır (%90 GA)		30,79(29,70-31,79)		31,28(29,68-32,4)		30,93(29,40-31,50)
11-18 yaş	Alt sınır (%90 GA)	149	19,33(18,7-20,3)	107	19,31(18,1-20,3)	42	18,81(18,7-20,44)
	Üst sınır (%90 GA)		29,53(29,07-30,1)		29,58(28,95-30,5)		29,59(28,80-29,60)
19-29 yaş	Alt sınır (%90 GA)	107	19,7(18,8-20,45)	47	18,98(18,8-20,3)	60	20,02(19,7-21,6)
	Üst sınır (%90 GA)		30,04(29,30,9)		28,68(28,30-28,70)		30,74(29,66-30,90)
30-40 yaş	Alt sınır (%90 GA)	74	20,55(20,2-21,6)	32	20,2(20,2-21,2)	42	21,6(21,6-21,7)
	Üst sınır (%90 GA)		27,7(26,94-27,7)		27,20(26,94-27,20)		27,70(27,19-27,70)
41-51 yaş	Alt sınır (%90 GA)	102	18,83(18,6-20,31)	49	18,7(18,6-19,87)	53	18,81(18,6-20,62)
	Üst sınır (%90 GA)		28,73(27,32-28,9)		27,38(26,64-27,40)		28,9(28,1-28,9)
52-62 yaş	Alt sınır (%90 GA)	103	19,66(18,5-20,15)	59	19,2(18,5-20,7)	44	19,61(19,6-20,5)
	Üst sınır (%90 GA)		27,4(27-27,7)		27,55(27,00-27,70)		27,4(26,43-27,4)
63-73 yaş	Alt sınır (%90 GA)	72	19,05(18,8-19,8)	42	19,15(19,1-21)	30	18,8(18,8-19,7)
	Üst sınır (%90 GA)		27,7(27,22-27,7)		27,67(27,55-27,80)		27,70(26,88-27,70)
74-84 yaş	Alt sınır (%90 GA)	85	18,8(17,5-20,9)	40	20,91(20,9-21,4)	45	17,67(17,5-20,18)
	Üst sınır (%90 GA)		30,47(28,5-31,8)		29,68(28,54-29,70)		31,62(27,66-31,80)
85-95 yaş	Alt sınır (%90 GA)	91	18,4(17,9-18,67)	34	20(20-20,4)	57	18,13(17,9-18,52)
	Üst sınır (%90 GA)		27,91(26,65-28,5)		28,50(26,83-28,50)		26,87(26,50-27,0)



Şekil 1. Serum INR parametrelerinin referans değerleri ve güven aralığı.



Şekil 2. Serum PT parametrelerinin referans değerleri ve güven aralığı.



Şekil 3. Serum aPTT parametrelerinin referans değerleri ve güven aralığı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Klinisyenler tanı koymadan veya hasta ile ilgili karar vermeden önce, laboratuvar sonuçlarını genellikle referans aralıklarıyla karşılaştırır (Xavier Fuentes-Arderiu et al., 2004).

Referans aralıklarının belirlenmesi, klinisyenler için doğru bir değerlendirme yapmak için ve hastaların ileri tetkik veya tedaviye ihtiyacı olup olmadığına karar vermek açısından laboratuvarlar için önemli bir basamaktır (Concordet et al., 2009).

Test sonuçlarının uygun şekilde değerlendirilmesi, incelenen popülasyonun ve kullanılan analitik sistemin dikkate alınmasını ve reaktifte özgü referans aralıklarını gerektirir (Castellone, 2017).

Referans aralıklarının hesaplanması için yerleşik doğrudan yaklaşımlar, sağlıklı referans bireylerden oluşan dikkatlice seçilmiş homojen bir popülasyonda çok sayıda numunenin (çoğu durumda > 120) ölçümünü gerektirmektedir (Jones et al., 2019).

İndirekt yöntemler, referans aralığı belirlemeye bir alternatif olarak oluşturulmuştur. Bu yöntemler, hasta bakımı sırasında ölçülen numunelerin çoğunluğunun patolojik olmadığı ve referans aralıkları oluşturmak için kullanılabileceği varsayımına dayanmaktadır (Arzideh et al., 2011).

Laboratuvar bilgi sistemleri, incelenen popülasyona, yaş grubuna, analitik sisteme ve reaktiflere özgü referans aralıklarının oluşturulmasına olanak tanır. İndirekt yöntemler, pediatrik popülasyonda yaygın olarak kullanılmaktadır ve özellikle indirekt yöntemler kullanılarak pıhtılaşma testleri için pediatrik referans aralıkları oluşturulmuştur (Weidhofer et al., 2018).

PT, aPTT ve INR dahil olmak üzere pıhtılaşma testleri, pıhtılaşma bozuklukları tiplerini ayırt etmede önemli bir rol oynamaktadır. Klinik tanı ve tedavi için sağlık kontrolleri sırasında pıhtılaşma testi sonuçlarının yorumlanması, tanısal ve terapötik karar verme için uygun referans aralıklarının mevcudiyetini gerektirir (X. Fuentes-Arderiu et al., 2004). Biyolojik faktörler ve metodolojik faktörler gibi birçok faktör referans aralıklarını etkilemektedir; bu nedenle, bu faktörleri standardize etmek gereklidir. Ancak cinsiyet, yaş, ırk ve benzeri faktörlerin referans aralıkları üzerindeki etkisini ortadan kaldırmak mümkün değildir. Bu nedenle, bölgesel değişikliklerin ve demografik özelliklerin dikkate alındığı güvenilir ve doğru referans aralıklarının sağlanmasına ve referans aralıklarının uygun gruplara bölünmesine ihtiyaç vardır (Solberg & PetitClerc, 1988).

Bu çalışmada, Konya Şehir Hastanesi sağlıklı gönüllülerden oluşan 0-95 yaş arası geniş bir grupta plazma PT, aPTT ve INR analiz edildi ve referans aralıkları oluşturuldu. Hastanemiz için yetişkin ve pediatrik koagülasyon parametreleri referans aralıklarını birlikte değerlendiren bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Laboratuvarların kendi popülasyonuna uygun referans aralıklarını belirlemesi gerekliliğinden yola çıkarak gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmamız sonucunda, referans aralığı aPTT yetişkinler için 19.7-31.9s, aPTT pediatrik 0-6 ay grubu için 20.63-35.45s, PT için 10.7-14.5s ve INR için 0.93-1.29 olarak bulunmuştur. 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. Çalışmamız sonuçları klinik laboratuvarların kendi referans aralıklarını belirlemelerinin önemini ortaya koymaktadır. Bölgesel referans aralıkları, gerek klasik kitaplarda gerekse üretici firma tarafından verilen değerlerden daha farklıdır ve hastane popülasyonuna uygun, yerel referans değerleri belirlenmesi oldukça önemlidir (Deniz et al.).

Araştırmamızın sonucunda elde ettiğimiz aPTT, PT ve INR referans değerlerinin hastanemizde koagülasyon sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılmasının hastaların yararına olacağını düşünmekteyiz.

Kalıtsal kanama ve trombotik bozuklukların doğru teşhisi, pıhtılaşma parametreleri için uygun referans aralıkları gerektirir. Doğumda, plazma konsantrasyonları birçok pıhtılaşma proteini yetişkin seviyelerinin yaklaşık %50'sidir ve pretermelerde daha düşüktür. Hemostatik sistem 3-6 aylık yaştan önce tam olarak olgunlaşmaz; bu nedenle yetişkinlerle bebekler arasında gözlenen farklılıkların muhtemelen fizyolojik olabileceği kabul edilmelidir (Toulon et al., 2016). PT, aPTT ve INR testlerinin ilimiz popülasyonu için uygun olan referans aralıklarının, laboratuvarımızın sonuç verileri kullanılarak hesaplandığı çalışmamız sonuçları değerlendirildiğinde; INR için hem üretici firmanın önerdiği hem de bizim çalışmamız sonucunda belirlenen referans aralıkları birbirlerine çok yakındır. PT için belirlenen

üst sınır ve alt sınır üretici firmanın önerdiği sınırdan rutin referansın değiştirilmesine gerek duyulmayacak kadar minör varyasyon göstermiştir. aPTT'nin referans aralığının ise özellikle 0-6 ay grubunda belirgin olmak üzere pediatrik yaş grubunda, farklılık gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu nedenle klinisyenlerin, 0-6 ay yaş grubu için aPTT'nin referans aralıklarındaki değişiklikleri dikkate alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada koagülasyon referans aralıklarının değerlendirilmesi sonuçları; laboratuvarların kendilerine özgü değerleri dikkate alınmaması durumunda bazı kanama bozuklukları tanılarının atlanılabileceğini düşündürmektedir. Uygun referans aralıkların belirlenip kullanılması durumunda ise; hatalı tanıların önüne geçilebileceği gibi ek olarak gerekli olmayan şekilde aynı testlerin tekrar istemlerinin, hematoloji konsültasyonunun ve bunlar sebebiyle oluşacak olası ek maliyetlerin de önlenilebileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, laboratuvar verilerimizi kullanarak indirekt yöntem ile hesaplamış olduğumuz PT ve INR pediatrik ve erişkin referans aralıklarının, üreticinin önerdiği referans aralıkları ile genel olarak kabul edilebilir ve/veya uyumlu olduğunu tespit ettik. aPTT testi için ise pediatrik 0-6 ay grubunda hesapladığımız üst referans sınır ve alt referans sınır ile üreticinin önerdiği referans sınırlar arasında farklılık olduğunu belirledik. Laboratuvarların hizmet verdikleri popülasyona ve kullandıkları analitik yöntemlere özgü referans aralıklarını belirlemesinin, test sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi açısından büyük önem taşıdığını düşünmekteyiz. İleride yapılacak farklı ırk ve etnik kökenleri kapsayan çok merkezli çalışmalarında faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makale ile ilgili başka kişi veya kurumlar ile çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKÇA

- Arzideh, F., Wosniok, W., & Haeckel, R. (2011). Indirect reference intervals of plasma and serum thyrotropin (TSH) concentrations from intra-laboratory data bases from several German and Italian medical centres. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(4), 659-664. <https://doi.org/doi:10.1515/CCLM.2011.114>
- Castellone, D. D. (2017). Establishing reference intervals in the coagulation laboratory. *Int J Lab Hematol*, 39 Suppl 1, 121-127. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12661>
- Concordet, D., Geffré, A., Braun, J. P., & Trumel, C. (2009). A new approach for the determination of reference intervals from hospital-based data. *Clin Chim Acta*, 405(1-2), 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.03.057>
- Deniz, Ç. D., Yıldız, M., İyisoy, M. S., Erdem, S. S., Yıldırım, H. B., Kozanhan, B. ... Ünlü, B. (2021). Konya Şehir Hastanesi'nde PT, aPTT ve INR Referans Aralıklarının Belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 19(3): 235-240.
- Devreese, K. M. J., de Groot, P. G., de Laat, B., Erkan, D., Favaloro, E. J., Mackie, I. ... Cohen, H. (2020). Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*, 18(11), 2828-2839. <https://doi.org/10.1111/jth.15047>
- Fuentes-Arderiu, X., Mas-Serra, R., Alumà-Trullàs, A., Martí-Marcet, M. I., & Dot-Bach, D. (2004). Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 42(7), 778-782. <https://doi.org/doi:10.1515/CCLM.2004.130>

- Fuentes-Arderiu, X., Mas-Serra, R., Alumà-Trullàs, A., Martí-Marcet, M. I., & Dot-Bach, D. (2004). Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences. *Clin Chem Lab Med*, 42(7), 778-782. <https://doi.org/10.1515/cclm.2004.130>
- Horowitz, G. (2006). *Establishment and use of reference values* (D. E. B. Carl A. Burtis, Ed. 7th ed ed.). Elsevier Saunders.
- Jones, G. R. D., Haeckel, R., Loh, T. P., Sikaris, K., Streichert, T., Katayev, A. ... Limits, D. (2019). Indirect methods for reference interval determination – review and recommendations. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(1), 20-29. <https://doi.org/doi:10.1515/cclm-2018-0073>
- Kartekin, A., Tire, Y., & Aydoğan, E. (2020). Comparison of Liver Function in Terms of Different Parameters in Patients Receiving Imipenem Therapy in the Intensive Care Unit; Retrospective study. *Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi*, 3(2), 111-116.
- Katayev, A., Balciza, C., & Seccombe, D. W. (2010). Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? *Am J Clin Pathol*, 133(2), 180-186. <https://doi.org/10.1309/ajcpn5bmtsf1cdyp>
- Lippi, G., Franchini, M., Montagnana, M., & Guidi, G. C. (2007). Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost*, 33(8), 816-820. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000373>
- Rizzo, F., Papasouliotis, K., Crawford, E., Dodkin, S., & Cue, S. (2008). Measurement of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) on canine citrated plasma samples following different storage conditions. *Res Vet Sci*, 85(1), 166-170. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.10.001>
- Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., van der Meer, F. J., & Briët, E. (1993). A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 69(3), 236-239.
- Solberg, H. E., & PetitClerc, C. (1988). Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *Clin Chim Acta*, 177(3), S3-11. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(88\)90074-5](https://doi.org/10.1016/0009-8981(88)90074-5)
- Toulon, P., Berruyer, M., Brionne-François, M., Grand, F., Lasne, D., Telion, C. ... De Pooter, N. (2016). Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost*, 116(1), 9-16. <https://doi.org/10.1160/th15-12-0964>
- Tripodi, A., & Mannucci, P. M. (2011). The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*, 365(2), 147-156. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011170>
- Weidhofer, C., Meyer, E., Ristl, R., Wiedemann, H., Cadamuro, J., Kipman, U. ... Einwallner, E. (2018). Dynamic reference intervals for coagulation parameters from infancy to adolescence. *Clin Chim Acta*, 482, 124-135. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.04.003>
- Winter, W. E., Flax, S. D., & Harris, N. S. (2017). Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Laboratory Medicine*, 48(4), 295-313. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx050>

How to cite this article/Bu makaleye atıf için:

Deniz, Ç. D., Tayiz, S., Tutar, M. S., Yıldırım, H. B., Yıldız, M., Erdem, S. S. ... Tonbaklar, P. (2025). Konya Şehir Hastanesi merkezi laboratuvar verilerinden koagülasyon testleri referans aralıklarının indirekt yöntemle belirlenmesi ve yaşa bağımlı değişiminin incelenmesi. *DÜSTAD-Dünya Sağlık ve Tabiat Bilimleri Dergisi*, 8(1),18-27, <https://doi.org/10.56728/dustad.1616278>