

# Protrombin Zamanı / INR Sonuçlarını Etkileyen Faktörler

## FACTORS AFFECTING THE PROTHROMBIN TIME/INR RESULTS

Zuhal PARILDAR\*, Ceyda GÜLTER\*, Sara HABİF\*\*

\* Uzm.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya BD,

\*\* Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya BD, İZMİR

### Özet

Protrombin zamanı, kan pıhtılaşma sisteminin işlerliğinin belirlenmesinde en önemli laboratuvar testlerinden biridir. Koagülasyon hastalıklarının tanısında, cerrahi girişim öncesi hastalarda kanama riskinin belirlenmesinde, oral antikoagulan tedavideki hastaların izlenmesinde, ve karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Protrombin zamanı test sonuçlarının Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) şeklinde rapor edilmesi, farklı üreticiler tarafından üretilen tromboplastin reaktiflerinin kullanımı sonucu oluşan laboratuvarlar arası değişkenliği standardize etmek açısından önemlidir. Ancak tüm bu gelişmelere karşın hala sonuçları etkileyen bazı faktörler bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Protrombin zamanı testi, INR, ISI, Oral Antikoagülan tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:597-601

### Summary

The prothrombin time is one of the most important laboratory tests to determine the functionality of the blood coagulation system. It is used in patient care to diagnose diseases of coagulation, assess the risk of bleeding in patients undergoing operative procedures, monitor patients being treated with oral anticoagulant therapy, and evaluate liver function. Reporting prothrombin time results as the International Normalized Ratio (INR) is important to standardize interlaboratory variability caused by the use of different thromboplastin reagents. Even with these improvements, however, a number of factors which affects the results still remain.

**Key Words:** Prothrombin time, International normalized ratio, International sensitivity indices, Oral anticoagulant therapy

T Klin J Med Sci 2002, 22:597-601

Protrombin zamanı (PZ) testi, koagülasyonun ekstrinsik yolunun incelenmesinde kullanılan bir testtir. Test, tek aşamalı Quick Metodu ile sitrat içeren plazma örneklerine tam doku tromboplastini (akciğer, beyin veya plasenta kaynaklı doku tromboplastini - fosfolipid ekstraktı) ve kalsiyum eklenmesinden sonra, fibrin pıhtı oluşum süresinin ölçülmesi esasına dayanmaktadır. PZ, koagülasyon bozukluklarında, cerrahi girişim öncesi kanama riskinin belirlenmesinde ve bir karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, derin ven trombozu, kalp kapağı değişimi, pulmoner emboli, koroner tromboz veya diğer tromboembolik hastalıklarda ya da risk grubundaki hastalarda uygulanan oral antikoagülan tedavinin (OAT) takibinde sıklıkla kullanılmaktadır. Normal bir PZ, ekstrinsik yolda yer alan faktör II, V, VII, X ve fibrinojen düzeylerinin normal olduğunu gösterir. PZ, K vitaminine bağımlı 4 prokoagülandan 3'üne (faktör II, VII, X) duyarlıdır. İn vivo faktör VIIa-doku faktörü yolundaki önemli rolüne karşın, faktör IX düzeyi PZ test sonucunu etkilememektedir. Fibrinojen düzeyinin 100 mg/dL'nin altında olduğu durumlarda ise PZ testi etkilenmektedir.

T Klin J Med Sci 2002, 22

Uygulanan oral antikoagülan ilacın etkin tedavi dozunu doğru belirlemek amacı ile tekrarlayan PZ ölçümleri gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, PZ testi üzerine etkili olan pek çok değişken, büyük önem taşımaktadır. Doğru sonuç, uygun örnek alınma, uygulanan test tekniklerine ve protokollerine bağlıdır.

### PZ testini etkileyen faktörler

PZ testini etkileyen en önemli değişken, reaktifte bulunan tromboplastindir. Ticari tromboplastinlerin warfarine olan duyarlılıkları farklı olduğundan, farklı tromboplastinler kullanılarak elde edilen sonuçların direkt karşılaştırılması karışıklığa neden olabilmektedir (1-3). Yüksek duyarlılıktaki tromboplastin reaktifleri (düşük International Sensitivity Index (ISI)'li), düşük duyarlılıktakilere (yüksek ISI'lı) oranla daha fazla bir uzamaya yol açarlar. Yani bir hasta, duyarlılığı düşük bir tromboplastin reaktifi ile 14 saniye ve duyarlılığı yüksek bir reaktifle 18 saniye gibi bir PZ değerine sahip olabilir. Bu nedenle düşük duyarlılıkta bir tromboplastinle izlenen bir hastaya, hatalı yoruma bağlı olarak, uygun PZ oranına

597

ulaşmak için daha yüksek dozda warfarin uygulanacak olursa, kanama gibi istenmeyen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (4,5). Ancak, yakın zamanda geliştirilen rekombinant tromboplastinlerin duyarlılığı oldukça yüksek olup, PZ testinin doğruluğunu arttırmaktadırlar.

Farklı tromboplastinler kullanılarak elde edilen PZ sonuçlarının karşılaştırılmasındaki güçlükler nedeni ile, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1977'de tromboplastin için uluslararası bir referans preparatı (International Reference Preparation: IRP) oluşturmuştur. 1983 yılında ise, PZ standardizasyonu için Uluslararası Normleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio= INR) esasına dayanan bir model tanımlamıştır (6). Bu yöntemde PZ sonuçları INR olarak rapor edilmektedir. Teorik olarak INR, ISI değeri 1 olan WHO primer referans tromboplastini kullanıldığında elde edilecek olan PZ sonucudur. ISI değeri, bir tromboplastinin duyarlılığını uluslararası referans tromboplastininki ile karşılaştırır.

Geleneksel olarak ISI değeri, manuel yöntemle test tromboplastini ve uluslararası referans tromboplastin ile 60 stabil OAT gören hasta örneği ve 20 sağlıklı kontrol örneğinden elde edilen sonuçların karşılaştırılması ile belirlenmektedir (6). Sonuçların logaritmaları arasındaki lineer ilişkide eğim, test tromboplastininin ISI değeridir.

INR değeri, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir (4):

$$INR = (PZ_{Hasta} / PZ_{Ortalama Normal})^{ISI}$$

Sonuçların INR şeklinde rapor edilmesi, farklı laboratuvarlar, tromboplastinler ve cihazlar arasında karşılaştırılabilir hasta sonuçları elde edilebilmesini sağlamaktadır(5). ISI değerleri 0.95 ile 3.0 arasında değişen tromboplastinler üretilse de hasta verileri hesaplanan INR değerleri aracılığıyla karşılaştırılabilmektedir. INR değerleri, OAT gören hastalarda dozun düzenlenmesinde önemlidir (4).

INR sisteminde, özellikle ISI değerleri, yöntem, cihaz değişkenleri ve hesaplamadaki hatalar üzerinde durulmaktadır. ISI değerleri cihazlar tarafından belirgin şekilde değiştirilme potansiyeline sahiptir ve sonuç olarak geleneksel manuel yöntemle elde edilenlerle karşılaştırıldığında güvenilir olmayan INR değerleri ortaya çıkmaktadır (7,8). INR hesabında ISI değeri, üs olarak kullanıldığından bu değerdeki herhangi bir değişiklik veya hata, belirgin yanlış sonuçlara yol açabilmektedir. ISI değeri 1.0'e ne kadar yakınsa INR değerleri o kadar doğrudur (9). Ayrıca, ISI değeri yükseldikçe, matematik olarak tekrarlanabilirliğin de o kadar kötü olacağı ileri sürülmektedir (10). ISI değeri 1.2'nin altında olan tromboplastinlerle PZ ve PZ oranı aralığı geniş olduğundan, INR'nin tekrarlanabilirliği iyidir. ISI değerleri belirgin olarak farklı olan reaktifler kullanıldığında farklı INR değerleri elde edilebildiğine ilişkin yayınlar

bulunmaktadır (8, 11-14). Bu farklılıklar, OAT alan hastanın tedavisinde hatalara ve tromboz veya kanama gibi kötü sonuçlara yol açabilmektedir.

**Sitrat Konsantrasyonu:** Sitrat konsantrasyonu INR sonuçlarını etkilemekte olup, 0.109 M (%3.2) ve 0.129 M (%3.8)'lik trisodyum sitrat üzerine alınan kan örneklerinde, INR değerleri anlamlı derecede farklı bulunmuş (15, 16, 17) ve yüksek sitrat konsantrasyonu ile ortalama %19 oranında daha yüksek INR değerleri elde edilmiştir (15). Farklı bir çalışmada, farklı sitrat konsantrasyonları üzerine toplanan örneklerin %18'inde, duyarlılığı yüksek reaktifle (ISI=1.0) INR'de 0.7'nin üzerinde farklılık saptanırken, duyarlılığı düşük olan reaktifle (ISI=1.94) farkın daha az olduğu bulunmuştur (17). Bir çalışmada ise ISI değeri 1.06 olan tromboplastin reaktifi ile farklı sitrat konsantrasyonlarında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (18).

National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), koagülasyon alt komisyonu, koagülasyon testlerinin bir çoğu için tek bir sodyum sitrat konsantrasyonu (%3.2) kullanılmasını karara bağlamıştır (19). Bu konsantrasyon, reaktiflerin ISI kalibrasyonu için kullanılması ve uluslararası standartlar organizasyonlarının önerdiği konsantrasyon olması nedeniyle seçilmiştir (19). Bu çözelti ayrıca, plazmanınkine yakın bir ozmolaliteye sahiptir. %3.8'lik sitrat kullanımı ile, vakumlu tüplerin doluşunun bozulabildiği, sonuçların yüksek hematokrit düzeylerinden daha fazla etkilendiği de rapor edilmiştir (6). %3.2 sitrat konsantrasyonu ile %5'e kadar düşük hematokrit düzeylerinde bile güvenilir sonuç elde edildiği bildirilmiştir (20). Farklı sitrat konsantrasyonlarına bağlı olarak PZ sonuçlarında ortaya çıkan farklılığın, anormal hasta sonuçlarında daha belirgin olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca, 1.0'e yakın olan ISI değerlerinde, sitrat konsantrasyonuna cevabın arttığı bildirilmiştir (17). Ancak, platelet agregometride, kriopresipitat kalite kontrolü gibi kan bankası testlerinde hala %3.8 sitrat kullanımı önerilmektedir (21).

**Örnek Alımı:** PZ için örnek alımı ve saklama koşulları hakkında henüz bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar sitratlı kan ya da plazmanın oda sıcaklığında 6 saate kadar saklanabileceğini ileri sürmektedir (22). Raskob ve arkadaşları: düşük doz warfarin kullanan hastalarda INR'nin oda sıcaklığında bir gece bekleme sonucunda anlamlı derecede değişmediğini (23), Dwyre ve arkadaşları uygun şekilde antikoagüle edilmiş olan, hücre matriksinden ayrılmış ve ayrılmamış örneklerde INR'nin oda sıcaklığında 0-24 saate kadar etkilenmediğini (18), Baglin ve Luddington örneklerin tam kan olarak, oda sıcaklığında 3 güne kadar saklanması halinde INR'lerde klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmadığını (24), Fairweather ise örneklerin uzun süre 4°C'de bekletilmesinin, Faktör VII'nin soğuk aktivasyonuna ve

PZ'de kısalma ile INR'nin hatalı olarak düşük saptanmasına yol açacağını (19) bildirmiştir. Froom ve arkadaşları, oda sıcaklığında 24 saat bekleyen santrifüj olmuş ya da olmamış örneklerde INR değerlerinin tutarlı olarak %6 oranında yükseldiğini, +4 °C'de bekletilenlerde ise tutarsız değişiklikler meydana geldiğini saptamışlardır (25). Ayrıca, OAT ile birlikte heparin tedavisi uygulanan hastalarda, test reaktifinin heparini nötralize edici bir ajan içermemesi halinde, sonucun saklama süresine bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (21).

NCCLS, 1998 kılavuzunda, PZ testi için alınan örneklerin, tam kan şeklinde ya da santrifüj işlemi sonrasında plazması ayrılmadan, kapağı kapalı tüplerde, 2-4°C'de veya 18-24 °C'de saklanabileceği ve kan alınımından sonra 24 saat içinde çalışılabileceği belirtilmektedir (21). Örneklerin 24 saat içinde çalışılmadığı durumlarda, plazma -20 °C'de 2 hafta, -70 °C'de ise 6 aya kadar saklanabilmektedir.

### Cihaz Kullanımı

INR değerleri, kullanılan cihaza bağlı olarak da büyük oranda değişebilmektedir. Üretici firmaların cihaza özgü ISI değerleri ile ilgili rehberliği sınırlı olduğundan, her laboratuvar OAT etkisindeki INR değerlerini kendi belirlemelidir. Cihaza özgü ISI değerlerini etkileyen değişkenler: sıcaklık, doğru pipetleme ve örneğe eklenen sitrat konsantrasyonudur (26). Birçok laboratuvar, farklı koagülasyon cihazlarının ISI değerlerini etkileyebileceğinin ve ISI değerlerindeki bu değişkenliğin OAT alan hastalarda klinik olarak anlamlı INR değişikliklerine yol açabileceğinin farkında değildir. Yapılan bir çalışmada 7 farklı reaktif-cihaz kombinasyonu arasında büyük INR farklılıkları saptanmıştır (10). Birçok üretici firma, tromboplastin üzerine cihazın etkisini ortadan kaldırmak üzere her reaktif-cihaz sistemi için, cihaza özgü ISI değerlerini oluşturma yoluna gitmiştir. Ancak bu oldukça zordur; sadece Kuzey Amerika'da PZ/INR testi için yaklaşık 250-300 reaktif-cihaz kombinasyonu bulunmaktadır (10). Laboratuvarların iyi tanımlanmış ISI değerlerine sahip olan reaktif-cihaz sistemlerini kullanması durumunda, PZ/INR testinin standardizasyonu çok daha iyi olacaktır.

**ISI'nın lokal kalibrasyonu:** Reaktif-cihaz test sistemleri arasındaki değişkenlik, her laboratuvarın kendi PZ/INR test sistemini kalibre etmesi gerekliliğini doğurmuştur. Kullanılan yöntemlerden biri, WHO protokolüdür. Ancak, IRP kullanarak 20 normal sağlıklı örnek ve 60 OAT hasta örneğinde manuel metodla bu protokolün uygulanması pratik değildir (19). Yakın zamana kadar lokal ISI kalibrasyonunda kullanılabilecek ticari FDA onaylı kalibratör plazmalar mevcut değildi. Ayrıca liyofilize, yapay olarak vit-K eksikliği oluşturulmuş plazmaların ya da liyofilize, OAT plazmalarından

hangisinin kullanılmasının doğru olduğu tartışılmalıdır. Farklı çalışmalarda bu farklı plazmalarla, olasılıkla vitamin K antagonistlerinin indüklediği proteinlerin neden olduğu farklılıklara bağlı olarak, değişik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (27, 28, 29). Liyofilizasyon işlemi de farklı plazmalarda ve reaktif/cihaz sistemlerinde test sonuçlarını etkileyebilmektedir (29, 30, 31).

Yakın zamanda lokal PZ/ISI değerlerinin kalibrasyonu için donmuş kalibrasyon plazmaları fikri ortaya atılmıştır. Precision Biologic (Dartmouth, NS, Canada), WHO IRP'a karşı test edilmiş 5 OAT plazması ve 1 normal donmuş plazmadan oluşan beş günlük ISI kalibrasyon seti oluşturmuştur (RTF/95) (32). PZ/INR testini uygulayan her laboratuvar, kullandığı tromboplastinin ISI kalibrasyonunu bu şekilde yapabilir. Ayrıca, yalnızca donmuş plazma kullanımı, plazmaların liyofilizasyonunun neden olduğu değişkenliği de ortadan kaldırmaktadır. Bu yöntem, günümüzde laboratuvarlar arası INR karşılaştırılabilirliğini sağlamanın en pratik ve doğru yolu gibi görünmektedir.

**Heparinin Etkisi:** Heparin, PZ/INR sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir (33, 34). Bu etki, tromboplastinin duyarlılığına, kullanılan reaktifte bir heparin nötralanmasının varlığına ve konsantrasyonuna; ayrıca plazmadaki heparin konsantrasyonuna bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, terapötik heparin konsantrasyonlarının PZ'yi 1-5 saniye kadar uzattığı bulunmuştur (33, 34). Bazı hastalarda PZ'de 0.6-0.8 U/mL heparin konsantrasyonları ile 10 saniyenin üzerinde uzamalar saptanmıştır. Bu durum, OAT alan hastalarda ciddi bir problem yaratabilmektedir. College of American Pathologists (CAP)'in bir çalışmasında, 4000 laboratuvara 0.5 U/mL konsantrasyonda heparinli normal plazma gönderildiğinde, her biri tek bir reaktif-cihaz kombinasyonu kullanan toplam 52 grupta rapor edilen ortalama INR sonuçları 0.92-1.52 arasında bulunurken, normal bir plazma havuzunda INR değeri 0.98- 1.09 olarak saptanmıştır (32). Heparinin etkisi, OAT alan hastalarda birden fazla koagülasyon defektinin bulunmasına bağlı olarak artabilmektedir. Heparinin PZ üzerine olan etkisi, Heparsorb, Polibren veya protamin sülfat gibi heparin nötralize edici maddeler içeren tromboplastin reaktiflerinin kullanılması ile nötralize edilebilir ya da azaltılabilir. Günümüzde üretici firmalar, reaktiflerine bu maddeleri eklemektedirler. Bu maddelerin düşük molekül ağırlıklı heparini nötralize edici etkisi ise henüz gösterilmemiştir (19). Her laboratuvar, terapötik heparin düzeylerinin kullandığı sisteme olan etkisini test etmeli ve bu etkiye duysuz olan reaktifler tercih edilmelidir.

**Lupus Antikoagülanın (LA) Etkisi:** LA, test sistemindeki fosfolipide bağlanarak, pıhtılaşma süresinde uzamaya yol açan bir antikordur (35). Serumlarında LA'nı bulunan hastalar, venöz ve arteriyel tromboz gelişme

riskine sahiptirler. Bu nedenle, bu hastaların çoğu warfarin ile tedavi edilmektedir ve OAT izlemi, seri PZ ölçümleri ile yapılmaktadır. Genellikle PZ'nin LA'dan etkilenmediği söylenmektedir. Yapılan bir çalışmada, mekanik endpoint bir otomatik koagülasyon sisteminde LA'nın, rekombinant tromboplastin (Innovin, Dade-Behring) dışında, 8 farklı tromboplastinle elde edilen sonuçlar üzerine çok az etkili olduğu gösterilmiştir (36). Ancak, LA'nın, PZ'nin etkilediği ve bu etkinin, INR sonuçlarının yükselmesi şeklinde olduğu bildirilmektedir (37). LA varlığında OAT alan hastalarda önerilen terapötik INR aralığı ise tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar bu hastalarda PZ/INR yerine, LA'dan etkilenmeyen protrombin-prokonvertin testini önermektedir (37, 38, 39). Bazıları ise, kromojenik testler ya da LA'nın inhibitör etkisini azaltmak için en az 3 dilüsyonda tek aşamalı pıhtı oluşumuna dayanan testlerle faktör II ve X düzeyinin ölçümünü önermektedir (39, 40, 41). Her laboratuvar, kendi reaktif-cihaz sisteminde LA'nın etkisini göz önünde bulundurmalıdır.

Diyetteki vitamin K miktarı warfarinin PZ üzerine etkisini etkileyebilmektedir. Ayrıca warfarinin etkisi K vitamin depolarının düşük olması, vitamin K emiliminde bozukluk veya geniş spektrumlu antibiyotiklerin gastrointestinal sistem florası üzerine etkisiyle de değişebilmektedir. Warfarinin %95-97'si emilim sonrası albumine bağlanmaktadır. Bu nedenle albumin düzeyindeki belirgin azalmalar, serbest warfarin düzeyinin yükselmesine ve PZ sonucunun uzamasına neden olmaktadır. Bu durumda, warfarinin dozu azaltılmalıdır.

Hematokrit düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda, tüpteki antikoagülanın miktarı hematokrit değeri dikkate alınarak azaltılmalıdır. Bu şekilde bir düzenlemenin yapılmaması hatalı uzun PZ değerlerine yol açacaktır.

### PZ/INR Sonuçlarının Rapor Edilmesi

OAT dışındaki klinik durumlarda INR sonuçlarını rapor etme yöntemi üzerinde bir görüş birliği sağlanamamıştır. Bazı laboratuvarlar, ISI'nın kullanıldığı matematiksel bir dönüşüm olması nedeniyle sadece INR'nin rapor edilmesini doğru bulmaktadır (19). Birçok laboratuvar uzmanı, yüksek ISI değerine sahip reaktiflerle bulunan daha kısa PZ sonuçlarına alışkın olan klinisyenler için, daha uzun PZ değerlerinin yanıltıcı olacağı görüşünde olup, ISI değeri düşük olan tromboplastinleri kullanma konusunda isteksiz davranmaktadırlar. Bu, özellikle PZ'nin OAT izlemi dışındaki bir amaçla istenildiği durumlarda doğrudur (19). OAT ve OAT dışındaki durumlar için iki ayrı sonuç rapor sistemi oluşturulmasını savunan görüşler de bulunmaktadır. INR değerinin antikoagülasyona başlanan hastalarda, karaciğer yetmezliği gibi diğer koagülasyon bozukluklarında da kullanılabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır (42, 43). Triplett, stabil OAT alan hastalarda en uygun seçeneğin INR olduğunu; ancak,

karaciğer hastalığı, kalıtsal faktör eksiklikleri, rutin tarama, preoperatif inceleme ve vitamin K eksikliğinin araştırılması durumlarında INR kullanımının uygun olmadığını ileri sürmektedir (44). Fairweather, hafif bir PZ yüksekliğinin, klinik olarak anlamlı bir koagulopatide tek ipucu olabileceğini; sonuçları sadece normalin üst sınırında bir INR değeri olarak rapor etmenin INR hesabının eksponansiyel olması nedeni ile sorun oluşturacağını bildirmiştir (19).

Sonuç olarak; INR'nin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği PZ testine ve tromboplastinin ISI değerine bağlıdır. Cihazlar INR değerlerini büyük oranda etkilediğinden, reaktif/cihaz ikilisine özgü olmayan ISI değerleri hatalı sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle üretici firmanın cihaza özgü ISI değerlerini sağlayamadığı durumlarda her laboratuvarın kendi lokal ISI kalibrasyonunu yapması büyük önem taşımaktadır. Ayrıca, sonuçların değerlendirilmesinde sitrat konsantrasyonu, örnek alımı ve saklama koşulları, heparin, LA, hastanın albumin ve hematokrit düzeyleri gibi değişkenlerin PZ üzerine etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. OAT'nin PZ/INR sonuçları ile güvenilir izlemi için laboratuvar uzmanlarına büyük sorumluluk düşmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Poller L, Taberner DA. Dosage and control of oral anticoagulants: an international collaborative survey. *Br J Haematol* 1982; 51: 479-85.
2. Ansell IE. Imprecision of prothrombin time monitoring of oral anticoagulant therapy: a survey of hospital laboratories. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 237-9.
3. Hirsh J. Substandard monitoring of warfarin in North America: time for a change. *Arc Intern Med* 1992; 152: 257-8.
4. Jensen R. Monitoring anticoagulant therapy. *Clin Hemos Rev* 1996; 10:4-6.
5. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio: a guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 1994; 154: 282-8.
6. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third Report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1983; 687:81-105.
7. Poggio M, van den Besselaar AM, van der Velde EA, ve ark. The effect of some instruments for prothrombin time testing on the International Sensitivity Index (ISI) of two rabbit tissue thromboplastin reagents. *Thromb Haemost* 1989; 62: 868-74.
8. Poller L, Thomson JM, Taberner DA. Effect of automation on the prothrombin time test in NEQAS surveys. *J Clin Pathol* 1989; 42:97.
9. Introcaso G, Cuboni A, Ratto A, Foieni F. Mathematical derivative applied to international normalized ratio and analytical variations in oral anticoagulant therapy control. *Haemostasis* 2000; 30: 281-9.
10. McGlasson DL, Hickman JR, More LE ve ark. Discrepancies in international normalized ratios (INR) in swine and humans. *Clin Lab Sci* 1998;11:156-60.
11. Pi DW, Raboud JM, Filby C, Carter CJ. Effect of thromboplastin and coagulometer interaction on the precision of the international normalized ratio. *J Clin Pathol* 1995; 103:358.
12. Brien WF, Crowford L, Wood DE. Discrepant results in INR testing. *Throm and Hemost* 1994; 72:985-9.

13. Carraro P, Varagnolo MC, Plebani M. International normalized ratio: merits, limits, and improvements. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25:56-7.
14. Brophy MT, Fiore LD, Lau J, Goodwin R, Lopez A, Deykin D. Comparison of a standard and a sensitive thromboplastin in monitoring low intensity oral anticoagulant therapy. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:134-7.
15. Duncan EM, Casey CR, Duncan BM, Lloyd JV. Effect of concentration of trisodium citrate anticoagulant on calculation of the international normalized ratio and the international sensitivity index of thromboplastin. *Thromb Haemost* 1994; 72:84-8.
16. Chantarangkul V, Tripodi A, Clerici M, ve ark. Influence of citrate concentration on the international sensitivity index of five thromboplastins. *Thromb Haemost* 1995; 73:1237. Abstract 1287.
17. Adcock JM, Kressen DC, Marlar RA. Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:105-10.
18. Dwyre AL, Giles AR, Key LA ve ark. The effects of sodium citrate anticoagulant concentration, storage on or off cellular matrix, and specimen age on prothrombin time INR using a low ISI (1.06) rabbit brain thromboplastin. *Thromb Haemost* 1995; 73:1237 Abstract 1290.
19. Fairweather RB, Ansell J, Anton M ve ark. College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: laboratory monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Med* 1998; 122:768-81.
20. Koepke JA, Rodgers JL, Olliver J. Pre-instrumental variables in coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1975; 64:591-6.
21. NCCLS H21-A3. Collection, transport, and processing of blood specimens for coagulation testing and general performance of coagulation assays; approved guideline-3<sup>rd</sup> ed. 1998;18(20).
22. van den Besselaar AMHP, Halem-Visser LP, Loeliger EA. The use of evacuated tubes for blood collections in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1983; 50: 676-7.
23. Raskob GE, Durica SS, Owen WL, Comp PC. Monitoring low-dose warfarin therapy by a central laboratory and implications for clinical trials and patient care: the coumadin aspirin reinfarction (CARS) pilot study group. *Am J Cardiol* 1996; 78:1074-6.
24. Baglin T, Luddington R. Reliability of delayed INR determination: implication for decentralized anticoagulant care with off-site blood sampling. *Br J Haematol* 1997; 96:431-4.
25. Froom P, Abramova D, Bar-El M, Barak M. Reliability of delayed prothrombin time INR determination in a central laboratory using off-site blood sampling. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 189,92.
26. Jensen R. Optimizing the INR. *Clin Hemos Rev* 1997; 11:1-4.
27. Houbouyan IL, Goguel AF. Procedure of reference calibrated plasmas for prothrombin time standardization. *Thromb Haemost* 1993; 69:663.Abstract.
28. Stevenson KJ, Craig S, Dufty JMKL, Taberner DA. System ISI calibration: a universally applicable scheme is possible only when coumarin plasma calibrants are used. *Br J Haematol* 1997; 96:435-41.
29. Houbouyan IL, Goguel AF. Long-term French experience in INR standardization by a procedure using plasma calibrants. *Am J Clin Pathol* 1997; 108:83-9.
30. Tripodi A, Chantarangkul V, Akkawat B, ve ark. A partial factor V deficiency in the external quality assessment scheme. *Thromb Res* 1995; 79:283-92.
31. van den Besselaar AMHP. Field study for lyophilized plasmas for local prothrombin time calibration in the Netherlands. *J Clin Pathol* 1997; 50:371-4.
32. Ng VL, Valdez-Camin R, Gottfried EL, ve ark. Highly sensitive thromboplastins do not improve INR precision. *AJCP* 1998;109:338-46.
33. Lutomski DM, Djaric PE, Draeger RW. Warfarin therapy: the effect of heparin on prothrombin times. *Arch Int Med* 1987; 147:432-3.
34. Schultz NJ, Slaker RA, Rosborough TK. The influence of heparin on the prothrombin time. *Pharmacotherapy* 1991; 11:213-316.
35. Sanfelippo MJ, Sennet J, McMahon EJ. Falsely elevated INRs in warfarin-treated patients with the lupus anticoagulant. *WMJ* 2000; 99:62-4,43.
36. Robert A, Le Querrec A, Delahousse B ve ark. Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome-influence of the lupus anticoagulant on international normalized ratio. *Thromb Haemost* 1998; 80:99-103.
37. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997; 127:177-85.
38. Rapport SI, LeDT. Thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Eng J Med* 1995;333:665. Letter.
39. Le DT, Weibert RT, Sevilla BK ve ark. The international normalized ratio (INR) for monitoring warfarin therapy: reliability and relation to other monitoring methods. *Ann Intern Med* 1994; 120:552-8.
40. Lawrie As, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ. Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant positive patients with the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1997; 98:887-92.
41. Lind SE, Callas PW, Golden EA ve ark. Plasma levels of factors II, VII, and X and their relationship to the international normalized ratio during chronic warfarin therapy. *Blood Coag and Fibrinolysis* 1997; 8:48-53.
42. Johnston M, Harrison L, Moffat K ve ark. Reliability of the international normalized ratio for monitoring the induction phase of warfarin: comparison with the prothrombin time ratio. *J Lab Clin Med* 1996; 128:214-7.
43. Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K, ve ark. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb haemost* 1994; 71:727-30.
44. Triplett DA, International Normalized Ratios: use and abuse. 1995:HthS2 ASCLS workshop, Anaheim CA. Handout.

---

**Geliş Tarihi:** 14.01.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. Zuhal PARILDAR  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Biyokimya BD,  
35100, Bornova, İZMİR  
zparildar@yahoo.com