

Yaygın Kullanılan Üç Koagülasyon Testinin Kayseri İli İçin Pediatrik Referans Aralıklarının Belirlenmesi

[Determination of Pediatric Reference Intervals for Three Coagulation Tests in Widespread Use for City of Kayseri Population]

Selma Buldu¹,
Canan Halıcı¹,
Figen Narin²,
Ferhan Elmalı³

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü;
²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Biyokimya,
³Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Kayseri

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr. Canan Halıcı

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Kayseri
Tel: +90 352 336 88 84
Faks: +90 352 320 73 13
E-posta: halicic@mynet.com

Kayıt Tarihi : 23 Mayıs 2012; Kabul Tarihi : 2 Ağustos 2012

[Registered: 23 May 2012; Accepted: 2 August 2012]

ÖZET

Amaç: Pediatrik hastalardaki hemostaz fizyolojisinin yetişkinlerden oldukça farklı olması nedeniyle çocuğun yaşına bağlı olarak referans aralıkları değişir. Bu nedenle de yetişkin referans aralıklarının kullanılması pediatrik koagülasyon testlerinin doğru yorumlanmasını güçleştirir. Çocuklara doğru tanı konması ve gereksiz ileri araştırmalardan kaçınmak için laboratuvarın çocuklar için yaşa özgü referans aralıkları oluşturması gereklidir.

Bu çalışmanın amacı tarama testi olarak kullanılan üç koagülasyon testinin Kayseri ili için pediatrik referans aralıklarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran sağlıklı 1-16 yaş arası toplam 1006 çocuk ve 262 yetişkinde protrombin zamanı (PT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve aktive tromboplastin zamanı testleri (APTT) geriye dönük olarak incelendi. Çocuk grubu 503 kız ve 503 erkek çocuktan, yetişkin grubu ise 131 erkek ve 131 kadından oluşmaktaydı. Her parametre BCS (Siemens®) otomatik koagülasyon analizöründe ölçüldü. % 95 merkezi alan temel alınarak parametrik olmayan direkt metodla olarak referans aralıkları hesaplandı.

Bulgular: Çalıştığımız testlerde yetişkinler ve çocuklar arasında anlamlı farklılıklar saptandı. 1-3 yaş çocuklarda APTT ve 6-10 yaş çocuklarda PT ve INR sonuçları yetişkinlerden anlamlı farklı bulundu. Her yaş grubunda özellikle PT ve INR testlerinde cinsiyete bağlı anlamlı farklılıklar görüldü.

Ayrıca yaş ve cinsiyete göre grupların birbirleriyle karşılaştırılmalarında da farklılıklar gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler Türkiye'de yapılan diğer bölgelere ait referans aralık çalışmalarıyla birleştirilip, Türk toplumuna ait referans aralıklarının belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran, referans aralık.

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Objectives: Since the hemostasis physiology is different in pediatric patients than in adult patients, its reference intervals vary with the age of the child. The employment of the adult reference intervals makes the correct interpretation of pediatric coagulation tests more difficult. It is necessary for the laboratories to establish age-specific reference intervals so that pediatric diseases can be diagnosed correctly and needless further investigations can be avoided. The purpose of this study is to determine pediatric reference intervals for Turkish people of three coagulation tests used as scanning tests.

Material and Methods: Retrospectively investigated in the present study are the prothrombin times (PT), international normalized ratio (INR), and activated thromboplastin time (APTT) tests on 1006 healthy children aged 1-16 years, and 262 adults who applied to Kayseri Training and Research Hospital. The pediatric group consisted of 503 males and 503 females, while the adult group had 131 males and 131 females. Each parameter was measured on the BCS (Siemens®) automatic coagulation analyzer. Reference intervals were quantified non-parametrically using direct method based on %95 central area.

Results: Differences were observed in the test we studied not only between the children and adults. Among 1-3 years-old children APTT and PT in 6-10 years-old children and INR found results significantly different from adults. Each age group showed significant differences in gender-based tests, especially PT and INR. In addition, significant differences by age and sex groups were observed in comparisons with each other.

Conclusion: Considering the data obtained from this study that combined the work of reference range for the other regions in Turkey, the Turkish community can contribute to the determination of the reference ranges.

Key Words: Partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio, reference values.

Conflict of interest: The authors do not have a conflict of interest.

Giriş

Referans aralıklar, test sonuçlarının uygun yorumlanması ve buna bağlı olarak klinik tanı ve tedavinin sağlanması için gereklidir [1]. Klinik tanı ve tedavi protokollerinin planlanması aşamasında, klinisyenlerin laboratuvar testlerinin referans aralıklarından emin olmaları gerekir [2]. Popülasyon, diyet, kullanılan teknik donanım ve referans grubunun seçimine bağlı olarak laboratuvarlar ve bölgeler arası oluşan farklardan dolayı her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi son derece önemlidir [3]. Ancak her laboratuvarın referans aralıklarını hesaplaması zor olduğu için birçok laboratuvar kendi referans aralıklarını kullanmak yerine, üretici firmanın referans aralıklarını kullanmaktadır [4]. En yararlı yaklaşım belirli kriterlere göre seçilen laboratuvarların, belirli bölge popülasyonunu temsil edecek şekilde referans aralıklarını hesaplamasıdır [5].

Koagülasyon testleri reaktif ve analizörlerdeki değişikliklere duyarlılık göstermektedir [6,7]. Özellikle çocuklarda venöz kan alımı gibi pek çok preanalitik değişken sonuçları etkiler [6].

Laboratuvarda kullanılan referans aralıkların pek çoğu 20 yıldan daha önceki eski aletler ve teknolojilerle belirlenmiştir [1]. Geçen 15 yılda koagülasyon analizörleri ve reaktifleri önemli ölçüde değişmiştir [8,9]. Geçmişte geliştirilen referans aralıklarının kullanımı modern koagülasyon laboratuvarları için uygun olmayabilir [10]. Bu nedenle yeni teknolojiler ve aletler kullanılarak daha kabul edilebilir ve kapsamlı bilgilerin oluşturulması acil ve önemlidir [1].

Çocukluk çağında görülen hemostatik bozukluklar konjenital veya kazanılmış olabilir [11]. Koagülasyon testleri pek çok çocukta aile öyküsüne veya geçmişteki kanama hikayesine bağlı olarak yapılır [12]. En uygun tedaviyi uygulamak için doğru tanı koymanın kritik önemi vardır [11]. Anormal tarama testleri ileri araştırmalarda prosedürde gecikmelere, aile ve klinisyen için çeşitli zorluklara neden olmaktadır [12].

Çocukluk çağındaki hemostatik sistemin pek çok komponentinin plazma konsantrasyonlarına ait bilgi çok az veya hiç yoktur, bundan dolayı yetişkinler için kullanılan referans aralıklar çocuklara da uygulanmıştır [13-16]. Geçen birkaç dekat boyunca hemostatik sistemdeki gelişmeyi daha iyi anlamaya yönelik büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Pediatrik hastalardaki hemostaz fizyolojisinin yetişkinlerden oldukça farklı olması nedeniyle çocuğun yaşına bağlı olarak referans aralıkları değişir [17,18]. Bu nedenle de yetişkin referans aralıklarının kullanılması pediatrik koagülasyon testlerinin doğru yorumlanmasını güçleştirir. Çocuklara doğru tanı konması ve gereksiz ileri araştırmalardan kaçınmak için laboratuvarın çocuklar için yaşa spesifik referans aralıkları oluşturması gereklidir.

Bu çalışmanın amacı ekstresek ve intrinsek yollardaki faktör eksikliklerini göstermede tarama testi olarak kullanılan PT, APTT ve INR testlerinin Türk halkı için pediatrik referans aralıklarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Plazma örnekleri, bu retrospektif çalışma için 2009-2010 yıllarında, sünnet, inguinal herni onarımı, umbilikal herni onarımı, rektal polip eksizyonu, anoplasti, tanısal sistoskopi, posterior üretral valv rezeksiyonu, imperfore himen açılması gibi küçük cerrahi operasyonlar için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk cerrahi kliniğine başvuran, hiçbir şekilde antikoagulan tedavi almayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan, ailesel veya geçmiş kanama hikayesi olmayan, tromboembolik atak geçirmemiş 1-16 yaşlar arasındaki sağlıklı çocuklardan alındı. Yetişkin plazma örnekleri ise benzer olarak herhangi bir ilaç tedavisi almayan, geçmişinde kanama hastalıkları ve tromboembolik hastalık hikayesi olmayan, elektif küçük cerrahi girişimler için Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 17-65 yaşlar arasındaki sağlıklı bireylerden alındı.

Kan örnekleri % 3.2 lik sodyum sitrat (9 volüm kan için 1 volüm sitrat) içeren, kanın hangi seviyeye kadar doldurulacağını gösteren işaret çizgisi olan mavi kapaklı Vacuette® (İtalya) tüplerine alındı. Örnekler 2500 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazması ayrılarak bekletilmeden çalışıldı.

Çocukluk yaş grupları 1-3 yaş, 4-5 yaş, 6-10 yaş ve 11-16 yaş olarak sınıflandırıldı. Her analiz için her yaş grubunda en az 126 örnek çalışıldı.

Koagülasyon tarama testlerinden APTT Actin FSL® (Diagnostica Siemens®) kullanılarak APTT (s) olarak, PT ise ISI değeri 1.07 olan Thromborel®S (Diagnostica Siemens) kullanılarak INR ve PT (s) olarak rapor edildi. Her parametre BCS (Siemens®) otomatik koagülasyon analizöründe ölçüldü. Tüm parametreler için kalibrasyon ve kontrol örnekleri üretici firmanın belirttiği standart metodlar kullanılarak BCS koagülasyon analizöründe günlük olarak çalışıldı. Her test için Diagnostica Siemens tarafından sağlanan kalibratörlerle kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Bunu takiben Diagnostica Siemens tarafından üretilen normal ve abnormal kontroller kullanılarak kalite kontrol programı günlük olarak uygulandı. Ayrıca testler, Riqaş dış kalite kontrol programı dahilinde ayda bir değerlendirildi.

İstatistiksel Yöntemler

Dixon D/R 1:3 kuralına göre aşırı uç değerler belirlendi. (D=En uç değer - Yanındaki değer, R= Tüm veriler arasındaki aralık değeri, D/R>0.33 ise değeri hesaba katılmadı. Referans aralık hesabında parametrik olmayan yöntem kullanıldı.) Uç değerler çıkarıldı. Parametrik olmayan yöntemle (yüzde tahmini yöntemi) referans aralık alt ve üst düzeyleri hesaplandı. Burada dağılımın % 95'ini içine alan yani % 2.5 ile % 97.5'e karşılık gelen noktaları arandı. İlgili formüller aşağıda verilmektedir:

$$\text{Alt değer} = 0.025 \times (n+1)$$

$$\text{Üst değer} = 0.975 \times (n+1)$$

'n' veri sayısını belirtmektedir [19].

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 istatistik paket programından yararlanıldı. Normal dağılım testi

olarak Shapiro-Wilk testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmalarında bağımsız iki örnek testi (independent samples t test), 5 grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Varyans analizi sonucu fark çıkan grupların çoklu karşılaştırmalarında homojen varyans gösteren gruplar için Tukey testi, homojen varyans göstermeyen gruplar için Tamhane testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Tüm parametrelerin kalite kontrol serumlarının gün içi ve günler arası değişkenlikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1 incelendiğinde düzey 1 ve 2 kontrol, 1 gün içerisinde 10 kez verilerek gün içi değişkenlik, buna ait ortalama, standart sapma ve % değişkenlik katsayısı (%CV) değerleri; günler arası değişkenliği hesaplamak için çalışma boyunca her gün elde edilen kalite kontrol değerleri alınarak, buna ait ortalama, standart sapma ve % CV değerleri hesaplandı.

Toplam 1006 çocuk ve 262 yetişkinde koagülasyon parametreleri çalışıldı. Çocuk grubu 503 kız ve 503 erkek çocuktan, yetişkin grubu ise 131 erkek ve 131 kadından oluşmaktaydı. Yetişkin ve çocukta her yaş ve cinsiyet grubu için 124-131 örnek çalışıldı.

Normal dağılıma uyanların %95 merkezi alan temel alınarak hesaplanan ortalama değerleri \pm SS olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi yetişkinler ve çocuklar arasında anlamlı farklılıklar saptandı.

1-3 yaş çocuklarda APTT ve 6-10 yaş çocuklarda PT ve INR sonuçları yetişkinlerden anlamlı farklı bulundu.

Tablo 3'de normal dağılıma uyan yetişkinlerin % 95 merkezi alan temel alınarak hesaplanan cinsiyetlere göre medyan değerleri ve referans aralıkları görülmektedir.

Tablo 4'de normal dağılıma uyanların % 95 merkezi alan temel alınarak hesaplanan medyan değerleri ve referans aralıkları ve her yaş grubunda cinsiyetler arasında farklılıkları gösteren değerler görülmektedir.

Tablo 4'den anlaşıldığı gibi her yaş grubunda özellikle PT ve INR testlerinde cinsiyete bağlı anlamlı farklılıklar görüldü. Buna göre 1-3 yaş PT ve INR değerlerinde, 4-5 yaş PT ve INR değerlerinde, 6-10 yaş INR değerle-

rinde, 11-16 yaş INR ve APTT değerlerinde erkekler ve kızlar arasında anlamlı farklılıklar bulundu.

Aynı cinsiyetteki bütün yaş gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında ise yine anlamlı farklılıkların bulunduğu görüldü.

Buna göre erkek çocuklarda PT değerleri karşılaştırıldığında 1-3 yaş PT değerleri 6-10, 11-16 yaş gruplarıyla, 4-5 yaş PT değerleri de 6-10 yaş grubuyla anlamlı farklı bulundu. Erkek çocuklarda INR değerleri karşılaştırıldığında 6-10 yaş INR değerleri 1-3, 4-5, 11-16 yaş gruplarıyla anlamlı farklı bulundu. Erkek çocuklarda APTT değerleri karşılaştırıldığında 6-10 yaş APTT değerleri 1-3, 4-5 yaş gruplarıyla anlamlı farklı bulundu.

Kız çocuklarda PT değerleri karşılaştırıldığında ise 1-3 yaş ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Kız çocuklarda INR değerleri karşılaştırıldığında 1-3 yaş grubu ile 6-10 ve 11-16 yaş grubu arasında, 4-5 yaş grubu ile 6-10 ve 11-16 yaş grubu arasında ve 6-10 yaş grubu ile 11-16 yaş grubu arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Kız çocuklarda APTT değerleri karşılaştırıldığında 1-3 yaş APTT değerleri 6-10, 11-16 yaş gruplarıyla, 4-5 yaş APTT değerleri de 11-16 yaş grubuyla anlamlı farklı bulundu.

Tartışma

Referans aralığı, referans bireylerin oluşturduğu örnek referans dağılımından belli istatistiksel yöntemlerin kullanılması ile elde edilen referans değerlerinin tanımlandığı aralıktır [19].

Referans değerler ve referans aralıklar laboratuvar test sonuçlarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir öneme sahiptir ve klinisyenlerin sağlıklı ve hastalıklı bireyler arasında bir ayırım yapmasında yardımcı olurlar [20,21].

IFCC ve Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi (NCCLS, yeni adıyla CLSI), her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesini tavsiye etmektedir [20,22,23].

Yaş ve cinsiyet, referans aralık belirlerken alt gruplara ayırmada en çok kullanılan kriterdir; birçok analitin düzeyi, farklı yaş ve cinsiyet grupları arasında değişim göstermektedir [24].

Tablo 1. Testlerin analitik performansları.

| Testler | Firmanın Önerdiği Değerler | | | Laboratuvarda Elde Edilen Değerler | | | | | |
|---------|----------------------------|---------------|-----------|------------------------------------|------|------|-----------------------------------|------|-----|
| | | | | Gün İçi Değişkenlik n=20 | | | Günler Arası Değişkenlik n=480 | | |
| | Düzye | Alt-Üst değer | ortalama | ortalama | SS | % CV | ortalama | SS | %CV |
| PT | 1 | 25.5-34.5 | 30.0 | 30.8 | 0.3 | 0.9 | 31.3 | 1.2 | 4.0 |
| | (s) | 2 | 69.7-94.3 | 82.0 | 76.9 | 0.9 | 1.1 | 73.7 | 2.7 |
| APTT | 1 | 24.5-45.5 | 35.0 | 34.5 | 0.4 | 1.1 | 32.7 | 1.9 | 6.1 |
| | (s) | 2 | 42.0-78.0 | 60.0 | 62.4 | 0.4 | 0.6 | 63.7 | 1.2 |

Tablo 2. 1-16 yaş sağlıklı çocukların koagülasyon tarama testlerinin yetişkinlerle karşılaştırılması.

| | PT(s) | INR | APTT(s) |
|-----------|-------------|------------|-------------|
| 1-3 yaş | 12.69±0.75 | 1.07±0.09 | 24.18±2.81* |
| 4-5 yaş | 12.73±0.70 | 1.08±0.08 | 24.46±2.80 |
| 6-10 yaş | 13.15±0.69* | 1.13±0.08* | 25.21±2.67 |
| 11-16 yaş | 12.97±0.75 | 1.09±0.09 | 25.23±2.36 |
| Yetişkin | 12.87±1.00 | 1.10±0.10 | 25.20±3.58 |

* Yetişkinler ve çocuklar arasındaki anlamlı fark çıkan değerleri göstermektedir.(P<0.05)

Tablo 3. Yetişkinlerde koagülasyon tarama testlerinin cinsiyete göre referans aralıkları.

| | PT (s) | INR | APTT (s) |
|---------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| Erkek (N=131) | 12.91(11.21-15.24) | 1.12(0.96-1.28) | 24.34(20.42-35.91) |
| Kadın (N=131) | 12.69(10.91-15.06) | 1.07(0.84-1.30) | 24.61(19.87-35.04) |

Tablo 4. 1-16 yaş sağlıklı çocuklarda koagülasyon tarama testlerinin yaş ve cinsiyete göre referans aralıklarının karşılaştırılması ve grupların birbirleriyle karşılaştırılması.

| Yaş Grupları | Cinsiyet | |
|--------------|------------------------------------|----------------------------------|
| | Erkek | Kız |
| 1-3 yaş | N=126 | N=126 |
| PT(s) | 12.78* (11.38-13.84) ^a | 12.60 (11.12-14.06) ^a |
| INR | 1.11* (0.96-1.22) ^a | 1.04 (0.88-1.23) ^a |
| APTT(s) | 24.27(19.50-31.30) ^{bd} | 24.09(19.12-30.02) ^b |
| 4-5 yaş | N=126 | N=126 |
| PT(s) | 12.83*(11.40-14.02) ^{ab} | 12.63(11.20-13.89) ^b |
| INR | 1.11*(0.98-1.24) ^a | 1.04(0.89-1.21) ^a |
| APTT(s) | 24.41(19.83-30.08) ^{bc} | 24.51(19.80-33.00) ^{bc} |
| 6-10 yaş | N=124 | N=124 |
| PT(s) | 13.16(11.74-14.18) ^c | 13.14(11.79-14.90) ^b |
| INR | 1.14*(0.99-1.26) ^b | 1.12(0.93-1.33) ^b |
| APTT(s) | 25.09(20.18-31.12) ^a | 25.33(19.74-32.15) ^{ac} |
| 11-16 yaş | N=127 | N=127 |
| PT(s) | 13.03(11.55-14.85) ^{bc} | 12.91(11.45-14.30) ^b |
| INR | 1.10*(0.92-1.26) ^a | 1.08(0.92-1.26) ^c |
| APTT(s) | 24.79*(20.55-30.21) ^{acd} | 25.67(21.67-32.25) ^a |

* Aynı yaş grubundaki kız ve erkek çocuklar arasındaki anlamlı fark çıkan değerleri göstermektedir. (P<0.05)

abcd : Aynı cinsiyetteki bütün yaş grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında aynı harflerin yer aldığı gruplarda fark bulunmamaktadır. (P>0.05)

Pediyatrik yaş grubundaki hemostaz fizyolojisinin yetişkinlerden oldukça farklı olması nedeniyle çocuğun yaşına bağlı olarak referans aralıkları da değişmektedir [17,18].

Çocuklarda hematolojik testler sıklıkla yanlış yorumlanmaktadır. Sonuçların doğru yorumlanmasını sağlamak için spesifik yayınlara ihtiyaç vardır. Tam kan sayımı ve koagülasyon testlerinde farklı yaş gruplarındaki normal değerlerin bilinmesinin kritik önemi bulunmaktadır [17]. Türkiye'deki laboratuvarların çoğunda bu parametreler için referans aralık çalışmaları yapılmamaktadır.

Bu çalışmada, çocuklara doğru tanı konması ve gereksiz ileri araştırmaları önlemek için, tarama testi olarak kullanılan üç koagülasyon testinin Türk çocukları için yaşa spesifik referans aralıkları oluşturulmasına katkı sağlaması hedeflenmiştir. Referans bireylerin verilerini toplarken laboratuvarımıza ait internal ve eksternal kalite kontrol çalışmalarına devam edilmiştir.

Çocuk ve yetişkinlerin koagülasyon testlerinin referans aralıklarının karşılaştırılmasında bir çok yaş gruplarında anlamlı farklılıklar bulmamız yeni pediyatrik referans aralıklarının oluşturulmasına ihtiyaç olduğunu destekler niteliktedir. Çalışmamızda, klinik laboratuvarımızdaki yeni reaktifler, metodlar ve cihazlar kullanılarak referans aralıkları oluşturulmuştur. Klinik ve laboratuvar standartları enstitüsünün 2008'de yayınlanan kılavuzuna göre faktör 7'nin soğuktan kaynaklanan aktivasyonu, Vonwillebrand faktörünün kaybı ve trombosit bozulma olasılığı nedeniyle çoğu plazma bazlı koagülasyon miktar tayinleri için aşırı sıcak ve soğuktan kaçınılması önerilmektedir. Bu doğrultuda çalışmamızda Monagle ve Andrew'ın çalışmalarından farklı olarak testler dondurulmadan derhal çalışılmıştır [8,11].

Bir toplumdaki etnik kökenlere bağlı olarak da koagülasyon parametrelerinin referans aralıklarında bazı farklılıklar bulunabilmektedir. Bizim çalışmamız Türk toplumunda kaydedeğer bir göçün olmadığı, çok kültürlü nüfusun bulunmadığı Kayseri ilinde yapıldığından dolayı, çalışmamızla Monagle ve Andrew'ın çalışmaları arasındaki major farklılıklar, analizör ve reaktif farklılıkları yanında etnik kökenle de açıklanabilir.

Greenway'in çalışmasında belirtildiği gibi çocukluk yaş grubundaki APTT değerlerinin yetişkin değerleriyle ve firmalar tarafından önerilen referans aralık değerleriyle karşılaştırılması durumunda, uzamış görünen APTT değerleri nedeniyle bir çok çocuk Von Willebrand hastalığı olarak değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda da 1-3 yaş grubuyla yetişkinler arasında ve çocukluk yaş gruplarının bir çoğunda da yaşa ve cinsiyete bağlı farklılıkların görülmesi, ayrıca bu çalışmadaki APTT değerlerinin bizim çalışmamızdan oldukça farklı olması, referans aralıklarında topluma ve cihaza bağlı değişiklikler görülebileceğini desteklemektedir [17].

Flanders'in yaptığı çalışmalarda ise APTT değerlerinde çocuk ve yetişkinler arasında fark görülmemesine rağmen, çocukluk çağı PT değerlerinde 1s uzama tespit edilmiştir [25]. Bizim çalışmamızdaki ortalama PT

değerlerinde Flanders'dan farklı olarak 6-10 yaş arası grupta 1 s'den daha az uzama tespit edilmiştir. Sadece 6-10 yaş arası grupta yetişkinlere göre fark görülmesinin nedenini, günümüz toplumunda çocuklardaki ergenlik yaşının daha erken dönemlerde olması nedeniyle 11-16 yaş grubunun yetişkin değerlerine daha yakın olması ile açıklanabilir görüşündeyiz.

Bu çalışmalar çocukluk çağı kanama ve trombotik hastalıkların tanısını doğru koyma ve gereksiz yapılan ileri tetkikleri önleme açısından faydalı olacaktır. Özetle çocuklarda koagülasyon sistemi yetişkinlerden farklıdır ve bu fark fizyolojik olarak değerlendirilir [13].

Yaptığımız bu çalışma hemostatik sistemin tarama testlerinin Kayseri ili için çocukluk çağı referans aralıklarını belirlemiştir. Çalışmamız pediyatrik yaş grubunda şimdiye kadar yapılan çalışmalar arasında sayıca en fazla ve cinsiyet ayrımı yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmada ilk defa yaş gruplarının yetişkinler dışında, kendi aralarında da karşılaştırılması yapılmıştır. Ayrıca her yaş grubunda cinsiyet karşılaştırması da ilk defa yapılmıştır. PT değerlerinde 6-10 ve 11-16 yaş gruplarında cinsiyete bağlı fark olmamasını, ergenlik döneminin yetişkin yaş grubuna yakın olmasına bağlamaktayız. 1-3 ve 4-5 yaş grupları arasında cinsiyete göre farklılık olmasını faktör düzeylerinin de cinsiyete göre araştırıldığı daha ileri çalışmalar yapılarak aydınlatılabileceği görüşündeyiz. Ayrıca bir başka değişken olan biyolojik varyasyon göz önüne alındığında bu farklılıkların biyolojik varyasyonla da açıklanabileceği düşünülebilir.

Sonuçlarımız rehberliğinde koagülasyon laboratuvarlarının yetişkinlere ait referans değerlerini kullanmak yerine, çocuklar için kendi oluşturdukları yaşa ve cinsiyete bağlı referans aralıklarını kullanmalarının daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Bilgi ve Teşekkür

Makalemiz 7. Ulusal Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

S.B.: Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; çalışma dizaynı, hastaların kaydedilmesi, makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **C.H.:** Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanması; makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **F.N.:** Makalenin yazımı ve eleştirel tartışma; **F.E.:** Verilerin istatistiksel analizi.

Çıkar çatışması: Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- [1] Jung B, Adeli K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: The caliper initiative. Clin Biochem. 2009; 42(16-17):1589-1595.
- [2] Köseoğlu M, İşleten F, Dursun S, Çuhadar S. Determination of reference intervals of healthy adults aged between 20-50 years in İzmir. Turk J Biochem. 2010; 35 (3):215-224.
- [3] Young D S. Determination and validation of reference intervals.

- Arc Pathol Lab Med. 1992; 116(7):704-709.
- [4] Grasbeck R. Reference values, why and how. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1990; 201:45-53.
- [5] İlçöl Y, Ö, Aslan D. Determining reference value of blood chemistry profile in healthy subjects in Bursa. Turk J Biochem. 2004; 29(2):183-192.
- [6] Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1990; 12:95-104.
- [7] Hellstern P, Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim B G. Practical guidelines for the clinical use of plasma. Thromb Res. 2002; 107:53-57.
- [8] Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin. The seventh ACCP conference on antithrombotic and antithrombotic therapy. CHEST 2004; 126:188-203.
- [9] Brandt JT, Triplett DA. Laboratory monitoring of heparin. Effect of reagent and instruments on the activated partial thromboplastin time. Am J Clin Pathol. 1981; 76(4 suppl):530-537.
- [10] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, et al. Developmental haemostasis. Thromb Haemost. 2006; 95:362-372.
- [11] Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood. Semin Thromb Hemost. 1995; 21(4):341-356.
- [12] Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Newall F, Campbell J, et al. The importance of age appropriate haemostasis reference ranges. Blood 2002; 100:94-95.
- [13] Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofori F, et al. Maturation Of the hemostatic system during childhood. Blood 1992; 80:1998-2005.
- [14] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. Blood 1988; 72(5):1651-1657.
- [15] Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L. Development of the human coagulation system in the fullterm infant. Blood 1987; 70(1):165-172.
- [16] Andrew M, Paes B, Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1990; 12(1):95-104.
- [17] Greenway A, Monagle P. Abnormal haematology results in children. Aust Prescr. 2004; 27:64-66.
- [18] 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):816-820.
- [19] CLSI, C28-A3 Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline, Third Edition, 2008.
- [20] Ozarda İlçöl Y and Aslan D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. Clin Chem Lab Med 2006; 44(7): 867-76.
- [21] Djemli A, Vliet GV, Belgoudi J, Lambert M, Devlin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. Clin Biochem 2004; 37: 328-30.
- [22] Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the of reference values. Part I. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25:337-42.
- [23] Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the of reference values. Part 5: statistical treatment of collected reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25:645-56.
- [24] Solberg HE. Establishment and use of reference values. (Ed. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 2005; pp. 425-48, Elsevier Saunders.
- [25] Flanders MF, Crist RA, Roberts WM, Rodgers GM. Pediatric Reference intervals for seven common coagulation assays. Clin Chem. 2005; 51:1738-1742.