

# Protrombin Zamanı Ölçüm Standardizasyonunda International Normalized Ratio (INR)

Dr. Güvenç Güvenen(1)

## ÖZET

Oral antikoagülan tedavinin laboratuvar kontrolünde protrombin zamanı testi yaygın biçimde kullanılmaktadır. Kullanılan tromboplastin ayırıcının türüne ve aletlere bağımlı olarak sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Bu konuda birliği sağlamak amacı ile protrombin zamanı (PZ) oranının International Normalized Ratio (INR)'ya çevrilmesi öngörülmektedir. INR klinisyene PZ sonuçlarını direk kıyaslama imkanı verdiği için tromboz riski taşıyan hastaların daha etkin ve güvenli tedavilerini mümkün kılacaktır.

**Anahtar Kelime:** Protrombin Zamanı (PZ), International Normalized Ratio (INR).

## SUMMARY

International Normalized Ratio for PT measure standardization.

Prothrombin time (PT) is used universally for the laboratory control of oral anticoagulant treatment. Since the results show important variability due to thromboplastin and instruments used it is recommended that the PT ratio be transformed to the International Normalized Ratio (INR). Use of the INR should make it possible to more safely and effectively treat patients at risk for thrombosis by enabling the physician to make a direct comparison.

**Key Words:** Prothrombin Time (PT), International Normalized Ratio (INR).

Oral antikoagülan tedavinin amacı aşırı hemorajik komplikasyonları uyarmaksızın trombus oluşumunu önleyecek veya mevcut trombusun büyümesini önleyip çözecek dozda ilacın hastaya verilmesini sağlamaktır. Protrombin zamanı oral antikoagülan tedavinin uygulanması ve izlenmesinde en sık kullanılan laboratuvar testidir. Güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği tedavinin izlenmesi açısından çok önemlidir. Tedavi aylar veya yıllar periyodlarına uzayabileceğinden laboratuvarlar arası bir standardizasyon gerekliliği doğmaktadır.

Uygun tedavi dozunu belirleyecek protrombin zamanı değerleri kullanılan tromboplastinin yapısı ve coumadin tedavisi ile baskılanan faktörlerin düzeyine verdiği cevap ile ilgilidir. Coumadin ve benzerleri K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen pıhtılaşma faktörlerini (II, VII, IX, X), antikoagülan protein C ve protein S (kofaktör) düzeylerini düşürürler. Bu proteinlerin belirli bölgelerindeki glutamik asid kalıntılarının gamma karbonlarının karboksillenmesi için K vitaminine gereksinim vardır. Böylece modifiye olan bu amino asitler kazandıkları ilave eksi yükler nedeniyle kalsiyum ve fosfolipid yüzey bağlantılarını sağlıklı

biçimde kurarak pıhtılaşma mekanizmasını işletirler. Karboksilasyon reaksiyonunda yer alan K vitamini epoksit formuna dönüşür. Tekrar görev alabilmesi için rejenere olması gerekir. Coumadin ve benzerleri bu rejenerasyon basamağını inhibe ederek K vitaminini etkinliğini önlerler. bu durumda glutamik asid gamma karboksilasyonu sağlanmamış veya yeterli sağlanmamış pıhtılaşma faktörlerinin sentezi söz konusudur ki bunlara P I V K A (Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist) denir. (4,7)

PIVKA'ların fizyolojik aktivitelerindeki yetersizlik nedeni ile protrombin zamanı testinde kullanılan bazı tromboplastin ayırıcılarına farklı cevaplar verdikleri ve sonucu etkiledikleri bilinmektedir. (2) Gerek PIVKA sentezindeki artma gerekse normal pıhtılaşma faktörlerinin yarılanma ömrü farklılıkları nedeniyle plazmadan kayboluş düzeylerindeki değişkenlik antikoagülan tedavinin başlangıcında tromboz eğilimine artış yönünde bir değişikliğe sebep olabilmektedir. Bu sebeple uzun dönem Coumadin tedavisi geçiş fazında heparin takviyesi öne sürülmektedir. (5) Dolaşımdaki K vitaminine bağımlı faktörlerin düzeyi normalde yaklaşık %20-30'una indiğinde yeni bir trombus oluşum riskinin yeterince saf dışı bırakıldığı düşünülmektedir. Genellikle 6-7 günlük bir süreç içinde ulaşılan bu düzeylerde kanama riski de minimaldir. (1)

Oral antikoagülan tedavinin takibinde protrombin

1) SSK İstanbul Hastanesi Biyokimya Lab.Şefi

zamanının yüzde koagülasyon aktivitesi olarak kullanımı veya hasta değerinin sağlıklı kontrol ortalama değerine oranı olarak kullanımı tromboplastin türüne ve PIVKA konsantrasyonuna göre değişkenlik göstereceğinden standart bir ölçüm sağlanamayacaktır. Bu yüzden Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) hazırlanmış kodu 67/40 olarak belirlenen bir tromboplastin primer standardına göre elde edilen PZ oranını International Normalized Ratio(INR) olarak kullanımı öngörülmektedir. WHO'nun bu kalibrasyon modeline göre her PZ ölçüm sistemi iki parametre ile karakterizedir. Birincisi ilaçla uyarılan pıhtılaşma geciktirilmesine karşı tromboplastin cevabının ölçütü olarak International Sensitivity Index (ISI) ikincisi ise PZ oranının hesaplanabilmesi için sağlıklı kontrol grubu ortalama değeridir. Tromboplastin üretici firmaları genel olarak kalibrasyon sorumluluğunu taşımakta ve WHO'nun öngördüğü çalışmaları yapıp ISI değerlerini ve pıhtılaşma zamanlarına karşı gelen INR değerlerini tablo halinde sunmaktadırlar. Bununla beraber otomatik ölçümlerde kullanılan alet ve teknik bağımlı olarak ayrı ayrı rağmen %10'lara varan ISI farklılığı bildirilmektedir.(3) Aletler aynı zamanda sağlıklı kişilerden elde edilecek ortalama PZ değerini de etkileyecektir. Bu yüzden tromboplastin üretici firmaları ambalaj lot numaralarına özgü olarak alet ve teknik bilgilerine yönelik verileri bildirmelidirler.

Protrombin zamanını INR olarak ifadesi için kullanılan formül INR:RISI dir. Burada R hasta protrombin zamanının ortalama sağlıklı kontrol plazma değerine oranıdır. Bu işlem basit bir matematiksel hesaplama yapılabilir veya üretici firmanın sağladığı çevrim cetvellerinden direk olarak sonuç alınabilir. Bununla beraber INR sisteminin sağlıklı kullanımı uzun süreli oral antikoagulan tedavi ile stabilize olmuş hastalar için söz konusudur. Tedavinin ilk on gününde faktör düzeylerinde hızlı değişiklik INR sonuçlarını etkilemekte ve tutarlılığı azaltmaktadır. Bu biyolojik varyasyon dışında ISI değerinin ve PZ oranının doğru alınmaması da INR'ı direk etkilemektedir. (10) Düşük ISI değerleri (1.0-1.5) içeren tromboplastin ayraçları ile yapılan çalışmalarda tutarlılık göstergesi olan varyasyon katsayılarında (CV) daha düşük değerler alındığı için tavsiye edilmektedirler.(1) ISI değeri büyüdükçe laboratuvarlar arası değişkenlik etkisi de artmaktadır.

Günümüzde uluslararası standardizasyonda önemli gelişmeler kaydedilmesine karşın oral antikoagulan tedavide optimum değer aralıkları konusu tartışmaya açıktır. INR cinsinden ifade edilen değerlerle tavsiye aralıkları preoperatif 1.5-3 primer ve sekunder venöz trombozun önlenmesinde 2-3, tekrarlayan venöz trombozlarda 2.5-4, arteriyel tromboemboli ve mekanik kalp kapakçığı takılması hallerinde 3-4.5 olarak bildirilmektedir. (6,8,9) Bu değerler amaçlanarak uygulanan tedavinin izlenmesinde laboratuvar kalite kontrolü, hasta şikayeti öngörülen ilaç dozajı, diğer ilaçlarla olası etkileşimler, diğer hastalıkların

varlığı ve diyet alışkanlığındaki değişiklikler göz önünde bulundurulması gereken önemli faktörlerdir.

Sonuç olarak INR sistemi oral antikoagulan tedavisindeki hastaların izlenmesinde klinisyene standardizasyon açısından önemli katkılar sunmaktadır. Ayraç, teknik ve aletlere bağımlı olarak oluşan laboratuvarlar arası değişkenliği en aza indirgeyebilen bir sistem olması nedeniyle sonuçların direk kıyaslanmasına olanak vermekte, tedavide işbirliği ve iletişimi geniş kapsamlı olarak sağlayabilmektedir.

---

## KAYNAKLAR

- 1- **Anonymous:** Oral anticoagulant control. Lancet 1987 448.
- 2- **Ducker F. et al:** Die Kontrolle der oralen Antikoagulation: Der therapeutische Bereich Schweizertsche Rundschau für Medizin 1977. 66:293-94
- 3- **Foggio M. et al.:** The effect of some instruments for prothrombin time testing on the International Sensitivity index (ISI) of two rabbit tissue thromboplastin reagents. Thrombos Haemostas 1989. 62:868-74
- 4- **Hemker H.C. et al.:** Kinetic aspects of the interaction of blood clotting enzymes. Demonstration of an inhibitor of prothrombin conversion in vitamin K deficiency. Thrombosis Diathesis Haemorrhagica 1968 19:346-63
- 5- **Hirsh J.:** Anticoagulant therapy. Dade Monograph CO. 2520/5 1985
- 6- **Hirsh J. et al.:** Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. Chest. 1989 suppl. 95(2) 56-115
- 7- **Loeliger E.A. et al.:** Behaviour of factors II, VII, IX and X during long-term treatment with coumarin. Thrombosis Diathesis Haemorrhagica 1963 9:74-89
- 8- **Loeliger E.A.:** Laboratory control, optimal therapeutic ranges and therapeutic quality control in oral anticoagulation. Acta Haematol (Basel) 1985. 74:125-31
- 9- **Loeliger E.A. et al.:** Questions and answers on prothrombin time standardization in oral anticoagulant control. Thromb. Haemost. 1985 54: 515-17
- 10- **Loeliger E.A. et al.:** Reliability and clinical impact of the normalization of the prothrombin times in oral anticoagulant control. Thromb. Haemost. 1985 53: 148-154
- 11- **O'Reilly R.A., Aggeler P.M.:** Studies on coumarin anticoagulant drugs: Initiation of therapy without a loading dose. Circulation 1968 38: 169-177