

## Simplified methods for local correction of system international normalized ratio

Dr. Rose Said\*  
Norma Abbas\*\*

(Received 7 / 12 / 2021. Accepted 12 / 1 / 2022)

### □ ABSTRACT □

**Background:** The Prothrombin Time (PT) assay is the most common test performed in hemostasis laboratories, often converted to an international normalized ratio (INR) to monitor anticoagulant therapy using vitamin K antagonists (VKAs), such as warfarin. Although the INR is meant to standardize PT values by taking into consideration the reagent and instrument variability; substantial inter-laboratory variation in INRs still exists and suggests that this can be further improved. This paper describes two methods of INR correction, one (Favaloro method) based on improving the accuracy of the main components of the INR (MNPT/ISI), using normal and pathological samples from VKA-stabilized patients, and the other (Chandrshekar method) aims to bypass the ISI and finds a direct relationship between the INR and PT, using normal and pathological random samples that are not limited to patients stabilized on VKAs, i.e., prolonged PT samples are used regardless of the causal diagnosis

**Purpose:** A practical comparison of two simplified methods of local correction of the international normalized ratio (INR) applicable in Tishreen University Hospital.

**Methods:** The final study sample included 700 patients, 550 had a prolonged PT and 150 had a normal PT. Some of the latter was used to apply the methods used in this research, and the remaining section was used to calculate the MNPT for the various reagents,

**Results:** In both methods, the difference between INRs i.e. (observed INR – corrected INR) decreased by increasing the number of samples (a more accurate correction for INR). By comparing the two methods, we found that the difference between the INRs was less using Chandrshekar method than using Favaloro method with statistical significance, indicating that, the Chandrshekar method is more accurate and easier to correct. We also noted that changing the material from the device company leads to significant differences between the INRs that requires correction.

**Conclusion:** Two methods are applicable in a large medical center such as Tishreen University Hospital, so that the appropriate method is chosen as per the working conditions according to the available capabilities of the used reagents and devices

**Key Words:** Prothrombin time, international normalized ratio, international sensitivity index.

---

\* Assistant Professor, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

Email: [rosesaid1980@yahoo.com](mailto:rosesaid1980@yahoo.com)

\*\* Postgraduate Student, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

Email: [normaabbas@gmail.com](mailto:normaabbas@gmail.com)

## طرق مبسطة للتصحيح المحلي لنظام النسبة المعيارية الدولية INR

د. روز سعيد\*

نورما عباس\*\*

(تاريخ الإيداع 7 / 12 / 2021. قَبِلَ للنشر في 12 / 1 / 2022)

### □ ملخص □

تعد معايرة زمن البروترومبين PT أكثر الاختبارات شيوعاً التي يتم إجراؤها في مخابر التخثر الدموي، من الشائع تحويلها إلى النسبة المعيارية الدولية INR لمراقبة العلاج المضاد للتخثر باستخدام مضادات فيتامين K مثل الوارفارين. مع أن INR يهدف إلى توحيد قيم PT من خلال الأخذ بعين الاعتبار تغيرات الكاشف والجهاز، تباين كبير في INRs بين المخابر لا يزال موجوداً ويحتاج إلى ضرورة تحسينه. تصف هذه الدراسة طريقتين لتصحيح INR إحداهما (طريقة Favaloro) تعتمد على تحسين دقة مكونات INR الأساسية (MNPT/ISI) وتستخدم عينات طبيعية ومرضية من مرضى مضبوطين على AVKs، والأخرى (طريقة Chandrshekar) تهدف إلى تجاوز قيمة ISI والتوصل لعلاقة مباشرة بين INR و PT وتستخدم عينات عشوائية طبيعية ومرضية ليست محصورة فقط بمرضى مضبوطين على VKAs أي تستخدم عينات متطاولة PT بغض النظر عن التشخيص السببي. هدف البحث: مقارنة عملية لطريقتين مبسطتين للتصحيح المحلي للنسبة المعيارية الدولية INR قابلتين للتطبيق في مشفى تشرين الجامعي

عينة البحث: شملت عينة الدراسة النهائية ما يقارب 700 مريض، 150 لديهم PT طبيعي، قسم من العينات الطبيعية استخدم لتطبيق الطرق المستخدمة في هذا البحث والقسم الآخر لحساب MNPT لمختلف الكواشف، 550 لديهم PT متطاولة.

النتائج: في كلتا الطريقتين قل الفرق بين INRs (INR الملاحظة - INR المصححة) بزيادة عدد العينات (تصحيح أدق لـ INR) بمقارنة الطريقتين وجدنا أن الفرق بين INRs كان أقل بطريقة Chandrshekar من طريقة Favaloro مع دلالة إحصائية أي أن طريقة Chandrshekar أدق وأسهل في التصحيح كما لاحظنا أن تغيير المادة عن شركة الجهاز يؤدي إلى فروقات كبيرة في INRs تستوجب التصحيح.

الخلاصة: أصبح لدينا طريقتان قابلتان للتطبيق في مركز طبي كبير كمشفى تشرين الجامعي بحيث يتم اختيار الطريقة المناسبة تبعاً لظروف العمل وفق الإمكانيات من كواشف وأجهزة مستخدمة

الكلمات المفتاحية: زمن البروترومبين، النسبة المعيارية الدولية، مؤشر الحساسية العالمي.

\* مدرس - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. Email: [rosesaid1980@yahoo.com](mailto:rosesaid1980@yahoo.com)

\*\* طالبة ماجستير - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. Email: [normaabbas@gmail.com](mailto:normaabbas@gmail.com)

## مقدمة

على مدى العقود الماضية شهدت مضادات التخثر تطورات هائلة لا يمكن إنكارها. حيث لم يكن لدى المرضى المحتاجين إلى علاج مضاد للتخثر سوى عدد قليل من الخيارات بما في ذلك مضادات التخثر المضادة لفيتامين ك VKAs والهيبارين غير المجزأ UFH، [1].

في الوقت الحاضر هناك خيارات أوسع بكثير لتحسن العلاج ونوعية الحياة لدى هؤلاء المرضى حيث تتوفر مجموعة متنوعة من الهيبارين المنخفض الوزن الجزيئي LMWHs ونظائر الهيبارين والمركبات الشبيهة بالهيبارين ومضادات التخثر الفموية المباشرة DOCAs، [1]، [2].

على الرغم من أن الدراسات المختلفة تشير إلى القبول العام لهذه الأدوية إلا أن VKAs لا تزال مستخدمة على نطاق واسع، ويرجع ذلك جزئياً إلى نقص الخبرة والمعرفة بالأدوية الجديدة، [1]، [3]، [4].

بالإضافة إلى ذلك قد لا يكون بعض المرضى مرشحين جيدين لتناولها، وينظر لها في بعض البلدان على أنها باهظة الثمن مقارنة مع VKAs.

هذا وإن الاختلاف الكبير بين المخاطر في قيم زمن البروترومبين (PT) الذي يكون متناول عند المرضى المعالجين ب AVKs يمكن أن يؤدي إلى تغيير الجرعة العلاجية للمريض، حيث أن الزيادة أو النقصان فيها يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالتجلط أو النزيف إذا لم يكن ذلك مناسباً للحالة السريرية [5]، [6]، [7].

الجهود الأولية لتوحيد النتائج كانت من خلال اقتراح منظمة الصحة العالمية أن يتم التعبير عن نتائج زمن البروترومبين كنسبة معيارية دولية INR وهي عبارة عن نسبة زمن بروترومبين المريض إلى زمن بروترومبين طبيعي (مشتق من متوسط زمن بروترومبين طبيعي ل 20 متبرعاً طبيعياً ويدعى Normal PT أو MNPT) مرفوعة إلى أس يدعى "مشعر الحساسية العالمي ISI"، ويتم حسابها باستخدام المعادلة التالية، [8]:

$$\text{International Normalized Ratio} = \left[ \frac{\text{Patient PT}}{\text{Mean Normal PT}} \right]^{\text{ISI}} \quad \bullet \quad (1) \quad \bullet$$

القيمة الطبيعية ل INR تتراوح بين (0.9-1.2) يزداد خطر الخثار إذا كانت INR أقل من 2 وخطر النزف إذا كانت أكثر من 4.5، [9].

المراقبة المخبرية ل VKAs مطلوبة لأسباب عديدة، والهدف من ذلك هو إبقاء INR في نطاق 2-3 لمعظم المرضى، ومع ذلك قد تكون هناك حاجة إلى نطاق INR أعلى على سبيل المثال (2.5-3.5) عند بعض المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي VTE، والمرضى الذين لديهم صمامات قلب ميكانيكية.

## أهمية البحث وأهدافه

## هدف البحث

مقارنة عملية لطريقتين مبسطتين للتصحيح المحلي للنسبة المعيارية الدولية INR قابلتين للتطبيق في مشفى تشرين الجامعي.

## أهمية البحث

اعتماد طريقة مبسطة وقليلة الكلفة للتصحيح المحلي للنسبة المعيارية الدولية INR في مركز طبي كبير تبعاً لشروط العمل والإمكانيات المتوفرة.

## المرضى وطرائق الدراسة

المرضى المقيمون والمراجعون لمختلف أقسام مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية حيث تم جمع العينات في الفترة الممتدة من شهر أيلول عام 2020 إلى شهر أيلول عام 2021. تم استجواب المرضى عن سبب إجراء اختبار PT والأدوية المتناولة والسوابق المرضية وشملت عينة الدراسة النهائية ما يقارب 700 عينة، 150 أصحاء، قسم من العينات الطبيعية استخدم لتطبيق الطرق المستخدمة في هذا البحث والقسم الآخر لحساب MNPT لمختلف الكواشف، 550 مرضي.

## طرائق البحث ومواده

### الأجهزة المستخدمة

- جهاز التخثر الآلي لإجراء اختبارات التخثر من شركة (Stago).
- جهاز التخثر نصف الآلي لإجراء اختبارات التخثر من شركة (Stago).
- مثقلة.

### الأجهزة والمحاليل المستخدمة في العمل

الكاشف المستخدم لإجراء زمن البروترومين:

- إحداهما من شركة Biorex (High-sensitivity)
- والآخر من شركة (Stago (NEOPTIMAL 5).

### معايير الإدخال في عينة الدراسة

- سوابق تناول مضادات فيتامين K.
- قصور كبد مزمن.
- قصور كلية مزمن.
- إبتان دم و DIC.

### معايير الاستبعاد من عينة الدراسة

شملت معايير الاستبعاد ما يلي:

- العينات المنحلة.
- العينات زائدة أو ناقصة الامتلاء.
- العينات الشحمية.
- العينات زائدة الهيماتوكريت <55% والعينات ناقصة الهيماتوكريت >20%.

## المسألة الأخلاقية

تم الحصول على موافقة مستتيرة من جميع المرضى المشاركين في البحث (النموذج المعتمد في كلية الطب البشري في مشفى تشرين الجامعي) كما تمت الموافقة على إجراء البحث من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية الطب البشري بجامعة تشرين ومن قبل مجلس جامعة تشرين.

## الدراسة الإحصائية

### نوع الدراسة

دراسة مقارنة ((Comparative study (cross sectional)).

### الاستدلال الإحصائي Statistical inference

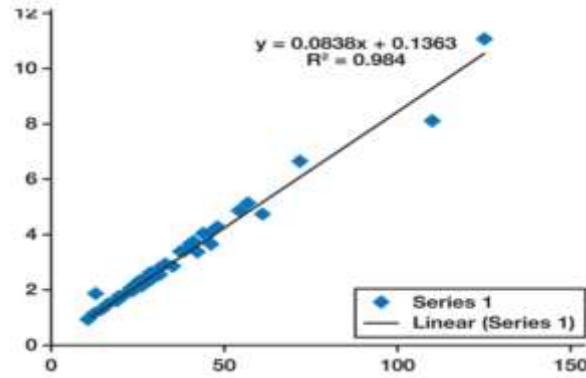
تم إجراء اختبار Independent T student لدراسة الفروق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين، وتم إجراء اختبار One way Anova لدراسة فروقات المتوسطات بين أكثر من مجموعتين مستقلتين واعتبرت النتائج هامة إحصائياً عند P-Value أقل من 5 %، واعتمد البرنامج IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

### طرائق العمل

تم جمع العينات الدموية بعد استجواب المريض للحصول على البيانات. تم جمع 2.5 مل من الدم الوريدي لكل مريض على أنبوب حاو على 0.109 مول/ليتر من سترات الصوديوم بنسبة حجم من مانع التخثر إلى تسعة حجوم من الدم ثقلت العينات لمدة 15 دقيقة بسرعة 2500 دورة/ثانية ثم تم إجراء اختبار PT و INR للعينات واعتماد طريقتين لدراسة النتائج.

### الطريقة الأولى (Vani Chandrashekar)

وتعتمد على إيجاد علاقة مباشرة بين PT و INR دون اللجوء إلى ISI. يتم في هذه الطريقة استخدام كواشف PT ذات ISI مختلفة. ويتم كذلك تقسيم العينات إلى ثلاث مجموعات مختلفة، ثم إجراء اختبار زمن البروترومبين PT لكل مجموعة منها وفق كل كاشف من الكواشف الثلاث ذو ISI الخاص به. نرسم المنحني البياني الذي يمثل العلاقة المباشرة بين القيم الصحيحة لزمن البروترومبين PT و INR بحيث يتم تمثيل قيم PT على المحور الأفقي X، وتمثيل قيم INR على المحور الشاقولي Y بالنسبة للمجموعة الأولى من العينات المجراة وفق الكاشف ذي ISI الأول. ونرسم أفضل مستقيم يصل بين النقاط الممثلة لنحصل على معادلة تمثل قيمة INR المصححة للكاشف ذي ال ISI الأول. ثم نعيد هذا الإجراء من أجل المجموعتين الثانية والثالثة من العينات من أجل الكاشفين ذوي ال ISI الثاني والثالث، لنحصل في النهاية على ثلاث معادلات تمثل قيم INR المصححة.



الشكل 1: يمثل طريقة Chandrashekar في إيجاد قيمة INR

المصححة لكل كاشف من الكواشف الثلاثة من خلال استخدام القيم الصحيحة لكل من PT و INR.

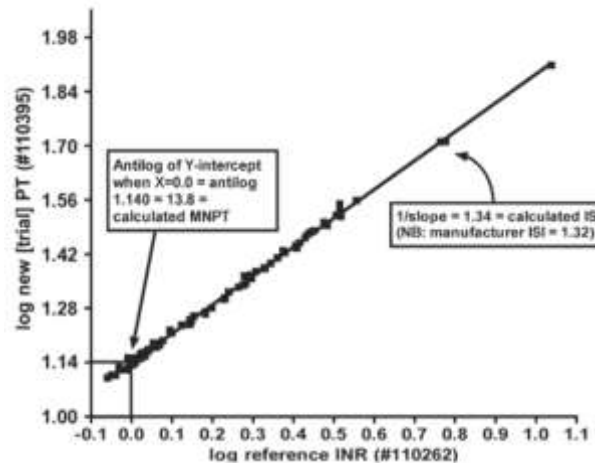
نقوم بتمثيل هذه المعادلات الثلاث على منحنى واحد، ونقوم بإيجاد أفضل مستقيم يمثل المعادلات الثلاثة معا. تكون معادلة هذا المستقيم هي قيمة INR المصححة من أجل ISI1 و ISI2 و ISI3 معا ويطلق عليها عامل التصحيح (correction factor).

#### الطريقة الثانية (Emmanuel J. Favalaro)

وتعتمد على استنتاج قيمة أكثر دقة لـ INR اعتمادا على تحسين المكونات ((MNPT, ISI)). تتم هذه الطريقة باعتماد n عينة وحساب INR لهذه العينات وفق الترومبوبلاستين الموجود في المخبر والمستخدم لمدة لا تقل عن ستة أشهر (باعتباره ترومبوبلاستين مرجعي) وتمثيلها لوغاريتميا على محور X وحساب PT لهذه العينات وفق الترومبوبلاستين الجديد وتمثيلها لوغاريتميا على محور Y، ويرسم الخط البياني الناتج عن هذه النقاط سنحصل على مستقيم معادلته من الشكل  $y = a + b \cdot x$ . تم حساب ISI وفق العلاقة التالية  $ISI = 1/\text{slope} = 1/b$ . وحساب MNPT وفق المعادلة:

$$MNPT = \text{antilog}(Y)_{x=0} \Rightarrow MNPT = e^a \quad \bullet \quad (2) \quad \bullet$$

استخدمنا قيم MNPT و INR الجديدة لحساب قيمة INR المصححة من خلال العلاقة (1).



الشكل 2: يمثل طريقة Favalaro في إيجاد قيمة INR المصححة للكاشف الجديد

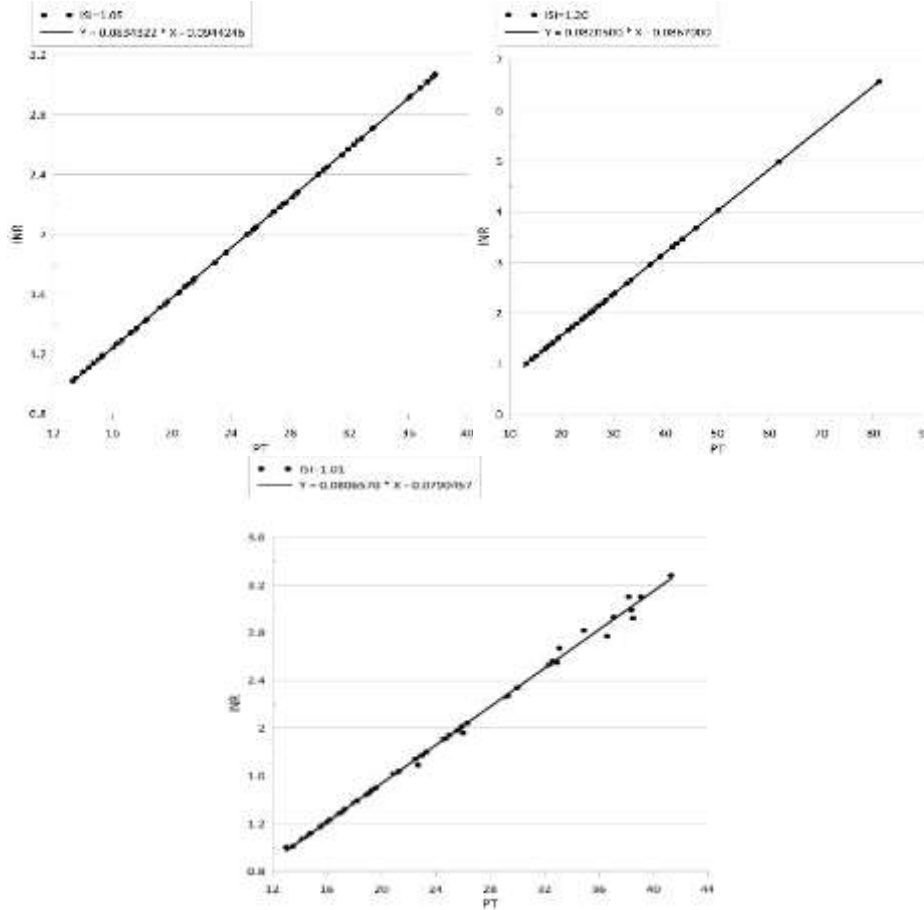
اعتمادا على الكاشف القديم المستخدم لفترة طويلة في المخبر باعتباره كاشف مرجعي.

## النتائج والمناقشة

## النتائج

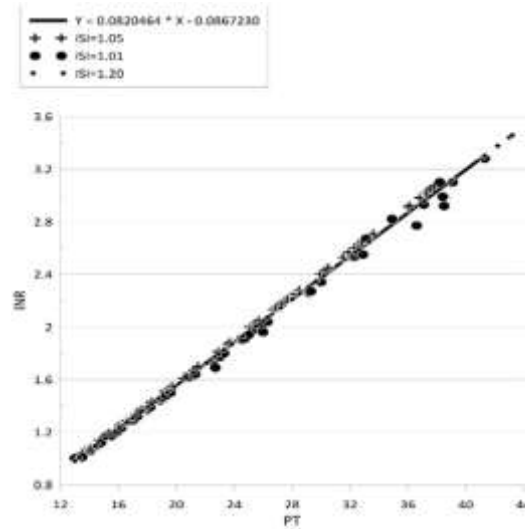
## طريقة Chandrashekar

تم اجراء اختبار PT و INR باستخدام كاشف PT لأجل 60 عينة لكل قيمة من قيم ISI الثلاثة (1.01-1.05) (1.20). النتائج موضحة في الشكل 3.



الشكل 3: نتائج طريقة Chandrashekar للكواشف الثلاثة باستخدام 60 عينة.

نقوم بتمثيل هذه المعادلات الثلاث على خط بياني واحد بأخذ النقاط التابعة لجميع العينات أي من أجل الكواشف الثلاثة (ISI1 و ISI2 و ISI3)، وإيجاد أفضل مستقيم يمثل المعادلات الثلاثة معا. تكون معادلة هذا المستقيم هي قيمة INR المصححة من أجل ISI1 و ISI2 و ISI3 معا، انظر الشكل 4.



الشكل 4: معادلة المستقيم الممثلة لقيمة INR المصححة من أجل ISI1 و ISI2 و ISI3 معا.

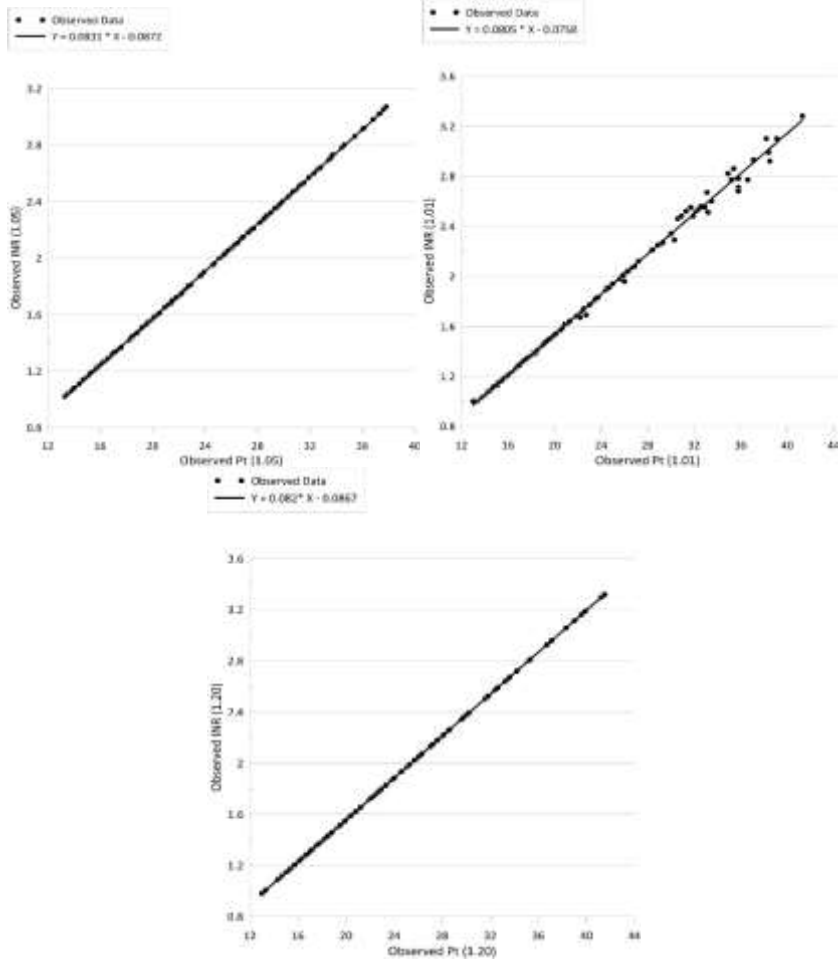
لمعرفة قيمة INR المصححة الجديدة لأي ISI نقوم بتعويض PT الخاصة بهذا الـ ISI مكان X في معادلة التصحيح الثلاثية (Correction factor). الجدول 1 يوضح فروق المتوسطات بين INR الملاحظة و INR المصححة (Difference INRs) للكواشف الثلاثة من أجل 60 عينة.

الجدول 1: فروق المتوسطات بين INR الملاحظة و INR المصححة للكواشف الثلاثة من أجل 60 عينة.

ISI	ISI1 (1.05)	ISI2 (1.01)	ISI3 (1.20)
Difference INRs	Mean Observed INR 1	Mean Observed INR 2	Mean Observed INR 3
	Mean Corrected INR (For three ISI)	Mean Corrected INR (For three ISI)	Mean Corrected INR (For three ISI)
	0.0579	0.0503	0.0491

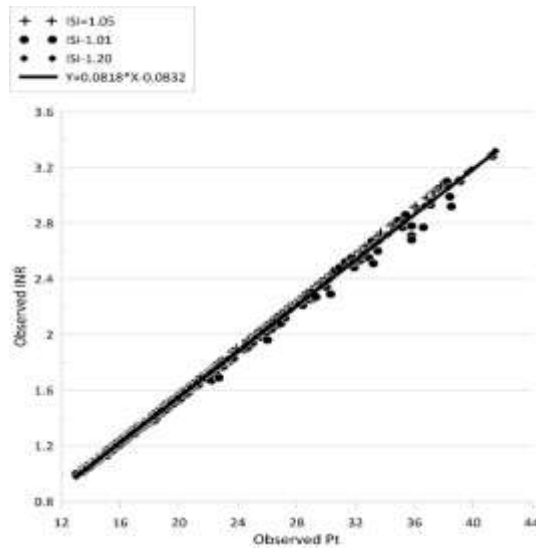
أعدنا الاختبار باستخدام 100 عينة لكل ISI وكانت النتائج كالتالي، انظر الشكل 5.





الشكل 5: نتائج طريقة Chandrashekar للكواشف الثلاثة باستخدام 100 عينة.

نقوم بتمثيل هذه المعادلات الثلاث على خط بياني واحد، وإيجاد أفضل مستقيم يمثل المعادلات الثلاثة معا. تكون معادلة هذا المستقيم هي قيمة INR المصححة من أجل ISI1 و ISI2 و ISI3 معا، انظر الشكل 6.



الشكل 6: معادلة المستقيم الممثلة لقيمة INR المصححة من أجل ISI1 و ISI2 و ISI3 معا.

لمعرفة قيمة INR المصححة الجديدة لأي ISI قمنا بتعويض PT الخاصة بهذا الـ ISI مكان X في معادلة التصحيح الثلاثية. الجدول 2 يمثل فروق المتوسطات بين INR الملاحظة و INR المصححة للكواشف الثلاثة من أجل 60 عينة.

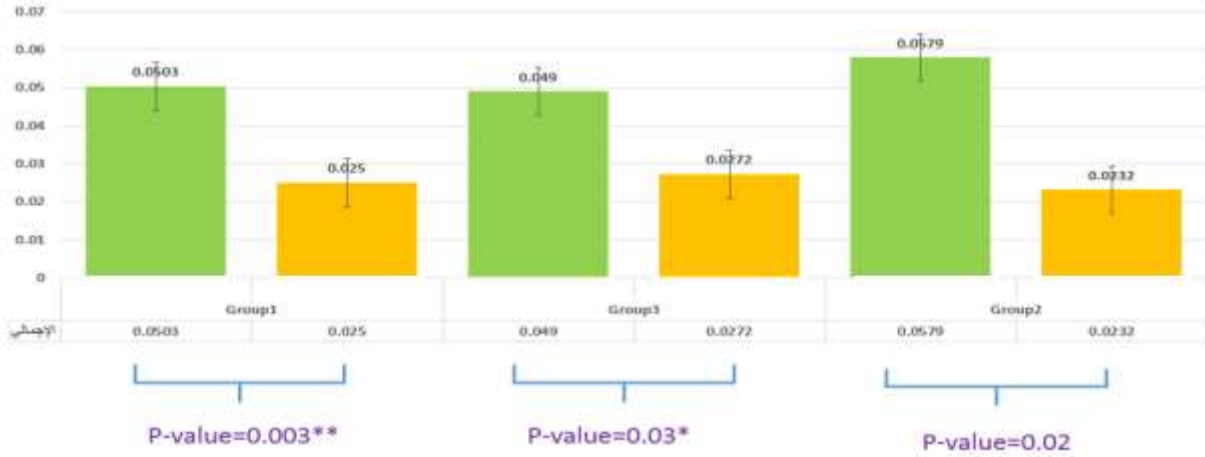
الجدول 2: فروق المتوسطات بين INR الملاحظة و INR المصححة للكواشف الثلاثة من أجل 60 عينة.

ISI	ISI1 (1.05)	ISI2 (1.01)	ISI3 (1.20)
Difference INRs	Mean Observed INR 1	Mean Observed INR 2	Mean Observed INR 3
	Mean Corrected INR (For three ISI)	Mean Corrected INR (For three ISI)	Mean Corrected INR (For three ISI)
	0.0232	0.0250	0.0272

قمنا بدراسة تأثير زيادة عدد العينات إحصائياً بالنسبة لطريقة Chandrashekar وقمنا بحساب P-value لفروق المتوسطات بين INR الملاحظة والمصححة من أجل عدد عينات 60 وعدد عينات 100 ومثلنا النتائج في الجدول 3 ثم مثلنا هذه النتائج بيانياً في الشكل 7 ووجدنا فروقات هامة إحصائياً عند زيادة عدد العينات من 60 إلى 100. كما نلاحظ من هذا الشكل (الشكل 7) هناك فروقات هامة إحصائياً عند زيادة العينات من 60 إلى 100 حيث كانت P-value=0.02 لأجل (ISI=1.05) و P-value=0.003 لأجل (ISI=1.01) و P-value=0.03 لأجل (ISI=1.20).

الجدول 3: دراسة تأثير زيادة عدد العينات إحصائياً بالنسبة لطريقة Chandrashekar .

	n =60		n =100		p-value
	mean of differences ± SD	Standard Error	mean of differences ± SD	Standard Error	
ISI 1.05	0.0386 ± 0.123	0.0156	0.02295 + 0.008	0.0008	0.02*
ISI 1.01	0.0062 ± 0.019	0.00249	0.0008 ± 0.0015	0.00015	0.003*
ISI 1.20	0.0013± 0.007	0.000957	2.8E-06± 4.3E-06	4.33E-07	0.03*



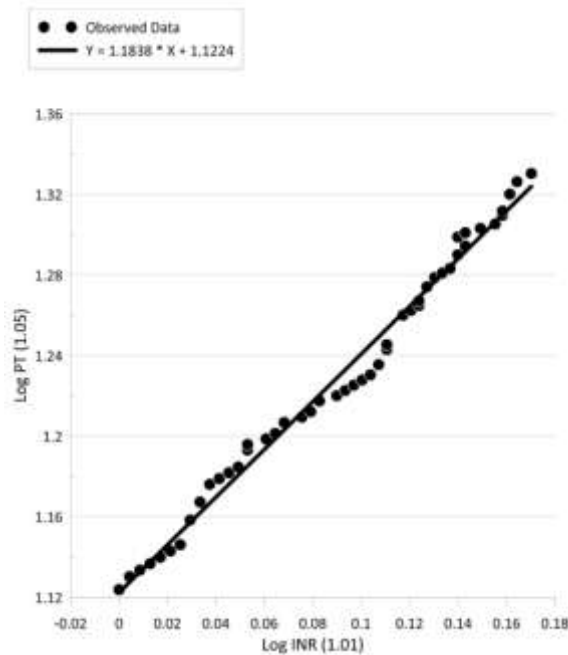
الشكل 7: فروق قيمة INR الملاحظة والمصححة تبعا لطريقة Chandrshekar من أجل عدد عينات 60 و 100 لكل ISI.

### طريقة Favaloro

اعتمدنا 50 عينة وقمنا بحساب الـ INR لهذه العينات وفق الترومبولاستين الموجود في المخبر باعتباره ترومبولاستين مرجعي وقيمة ISI هي 1.01 ومثلناها لوغاريتميا على محور الـ X. وقمنا بحساب الـ PT لهذه العينات وفق الترومبولاستين الجديد قيمة ISI هي 1.05 ومثلناها لوغاريتميا على محور الـ Y. ويرسم الخط البياني الناتج عن هذه النقاط، انظر الشكل 8، حصلنا على مستقيم معادلته من الشكل:

$$y = a + bx = 1.183x + 1.142 \quad \bullet \quad (3) \quad \bullet$$

تم حساب الـ ISI وفق العلاقة التالية  $ISI = \frac{1}{\text{slope}} = \frac{1}{b}$ . ويتم حساب قيمة MNPT وفق المعادلة (2). الجدول 4 يوضح الفرق بين قيم ISI و MNPT قبل وبعد التصحيح من معادلة المستقيم (3).

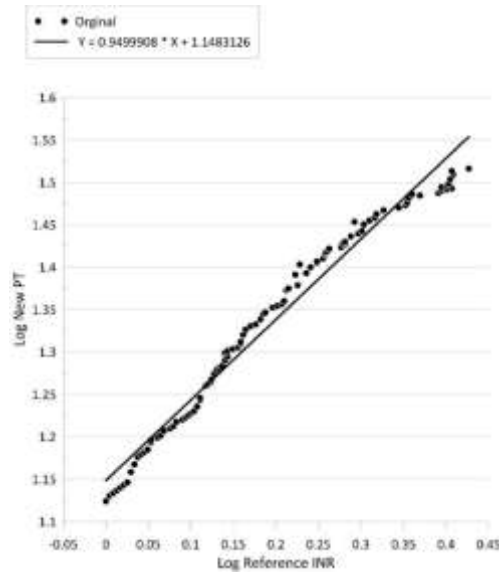


الشكل 8: نتائج طريقة Favaloro باستخدام 50 عينة.

الجدول 4: الفرق بين قيم ISI و MNPT قبل وبعد التصحيح من معادلة المستقيم (3).

•	•	•
ISI •	قبل التصحيح (1.05) •	بعد التصحيح (1.05) •
MNPT •	13.4 •	13.2 •

استخدمنا قيم MNPT و ISI الجديدة وقمنا بحساب قيمة INR المصححة من خلال العلاقة (1)، حيث عوضنا قيمة PT الخاصة بكاشف البروترومبين الجديد ذي قيمة ISI 1.05 في مثالنا وعوضنا قيم ISI و MNPT التي حصلنا عليها من معادلة المستقيم في المعادلة (1) ينتج  $\text{Mean observed INR} - \text{Mean corrected INR} = 0.177$ . قمنا بإعادة التجربة من أجل 100 عينة فنتجت معادلة المستقيم الموضحة في الشكل 9.



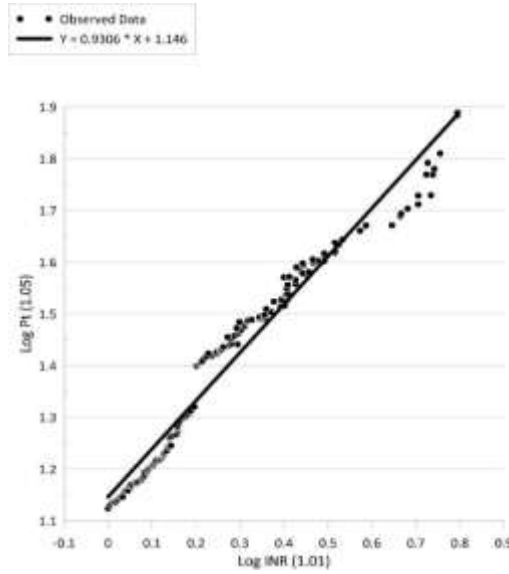
الشكل 9: نتائج طريقة Favaloro باستخدام 100 عينة.

بمقارنة قيم ISI و MNPT قبل وبعد التصحيح من معادلة المستقيم الموضحة في الشكل 9 نتج لدينا الفرق الموضح في الجدول 5، وكان الفرق  $\text{Mean observed INR} - \text{Mean corrected INR} = 0.1498$ .

الجدول 5: الفرق بين قيم ISI و MNPT قبل وبعد التصحيح من معادلة المستقيم الموضحة في الشكل 9.

•	•	•
ISI •	قبل التصحيح (1.05) •	بعد التصحيح (1.05) •
MNPT •	13.4 •	14.07 •

بإعادة التجربة من أجل 170 عينة ينتج لدينا التالي:



الشكل 10: نتائج طريقة Favaloro باستخدام 170 عينة.

الجدول 6: الفرق بين قيم ISI و MNPT قبل وبعد التصحيح من معادلة المستقيم الموضحة في الشكل 10.

بعد التصحيح (1.05)	قبل التصحيح (1.05)	
1.07	1.05	ISI
13.9	13.4	MNPT

ويكون الفرق  $\text{Mean observed INR} - \text{Mean corrected INR} = 0.1149$ .

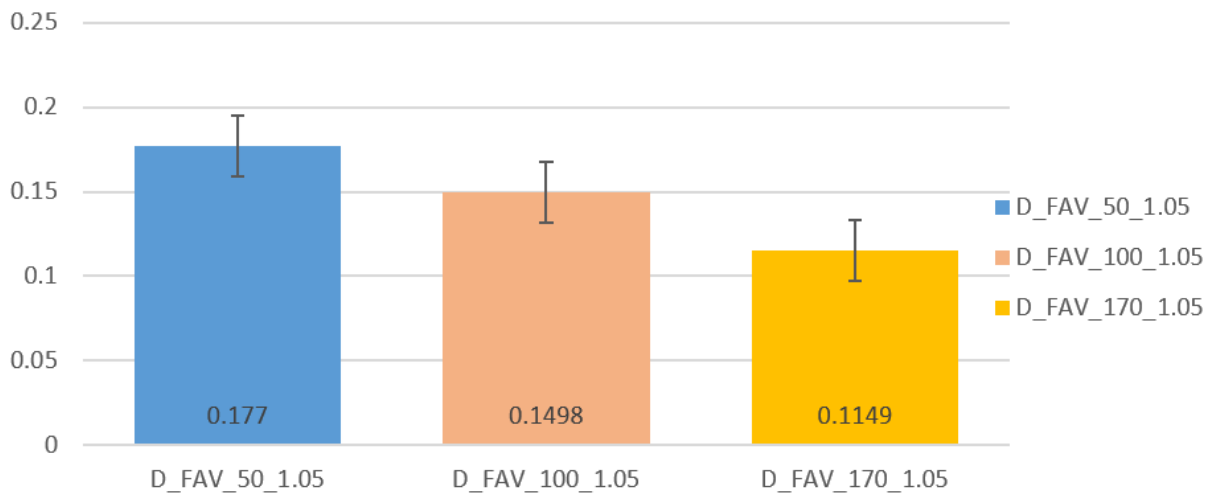
قمنا بدراسة تأثير زيادة عدد العينات إحصائياً بالنسبة لطريقة Favaloro وقمنا بحساب P-value لفروق المتوسطات بين INR الملاحظة والمصححة من أجل عدد عينات 50 وعدد عينات 100 وعدد عينات 170 ومثلنا النتائج في الجدول 7 والجدول 8، ثم مثلنا هذه النتائج بيانياً في الشكل 11 ووجدنا فروقات هامة إحصائياً عند زيادة عدد العينات من 50 إلى 100 ولم نجد فروق هامة إحصائياً عند زيادة عدد العينات من 100 إلى 170.

الجدول 7: دراسة تأثير زيادة عدد العينات إحصائياً بالنسبة لطريقة Favaloro بين عدد عينات 50 و 100.

N=50		N=100		P-value
Mean of differences±SD	Standard Error	Mean of differences±SD	Standard Error	
0.017±0.016	0.00253	0.024±0.013	0.001	0.005

الجدول 8: دراسة تأثير زيادة عدد العينات إحصائياً بالنسبة لطريقة Favaloro بين عدد عينات 100 و 170.

N=100		N=170		P-value
Mean of differences±SD	Standard Error	Mean of differences±SD	Standard Error	
0.0244±0.013	0.0012	0.019±0.033	0.0025	0.088



الشكل 11: فروق قيمة INR الملاحظة والمصححة تبعا لطريقة Favaloro من أجل عدد عينات 50 و 100 و 170 لكل ISI.

بدراسة الشكل 11 نجد فروقات هامة إحصائيا حيث كانت  $P\text{-value}=0.005$  عند زيادة العينات من 50 إلى 100 ولم يتم ملاحظة فروقات هامة إحصائيا عند زيادة عدد العينات من 100 إلى 170 حيث كانت  $P\text{-value}=0.088$ . قمنا بمقارنة بين طريقتي Chandrashekar و Favaloro مع اختلاف عدد العينات في المرحلة الأولى ( $\text{Chandrashekar}=60$  و  $\text{Favaloro}=100$ ) وفي المرحلة الثانية ( $\text{Chandrashekar}=100$  و  $\text{Favaloro}=170$ ) ونتج لدينا التالي:

الجدول 9: دراسة فروقات المتوسطات ما بين طريقتي التصحيح المحلي للنسبة المعيارية الدولية INR باستخدام اختبار One Way ANOVA لأجل ( $\text{Chandrashekar}=60$  و  $\text{Favaloro}=100$ ).

طرق التصحيح	Mean $\pm$ SD	P-value
Favaloro 100	0.1498 $\pm$ 0.04	0.01
Chandrshekar 1.05	0.0579 $\pm$ 0.11	
Chandrshekar 1.01	0.0503 $\pm$ 0.06	
Chandrshekar 1.20	0.0491 $\pm$ 0.08	

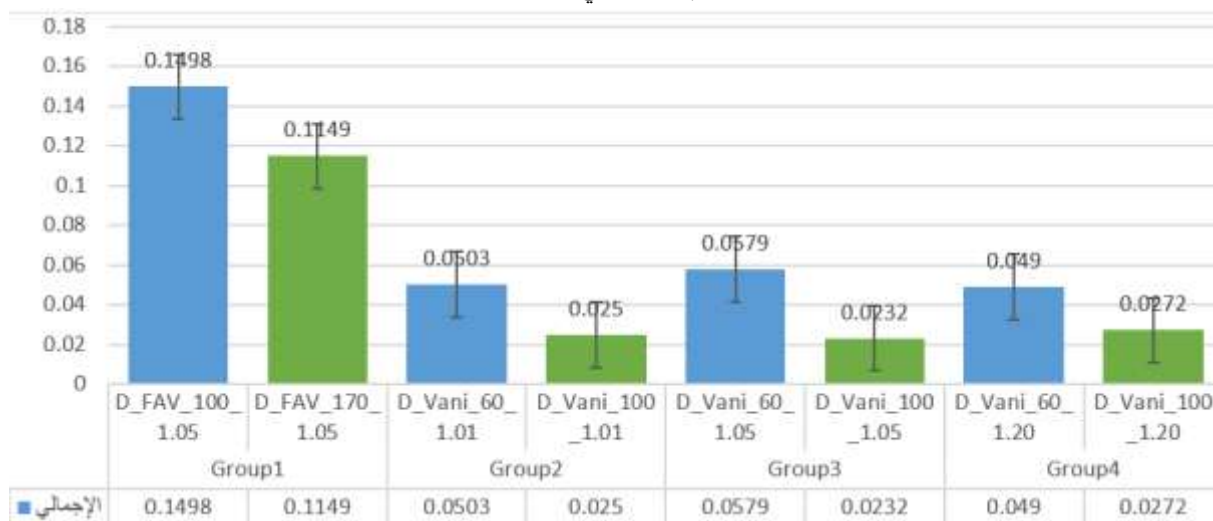
من الجدول 9 يمكننا ملاحظة أن هناك فروقات ذات دلالة إحصائية  $P\text{-value}=0.01$  ما بين Favaloro 100 مع كل مجموعة لـ Chandrashekar 60.

الجدول 10: دراسة فروقات المتوسطات ما بين طريقتي التصحيح المحلي للنسبة المعيارية الدولية INR باستخدام اختبار One Way ANOVA لأجل ( $\text{Chandrashekar}=100$  و  $\text{Favaloro}=170$ ).

طرق التصحيح	Mean $\pm$ SD	P-value
Favaloro 170	0.1149 $\pm$ 0.06	0.001
Chandrshekar 1.05	0.0232 $\pm$ 0.08	
Chandrshekar 1.01	0.0250 $\pm$ 0.01	
Chandrshekar 1.20	0.0272 $\pm$ 0.03	

من الجدول 10 يمكننا ملاحظة فروقات ذات دلالة إحصائية  $P\text{-value}=0.001$  وكانت هذه الفروقات ما بين Favaloro 170 مع كل مجموعة لـ Chandrashekar 100. الشكل 12 يمثل تمثيلا جامعا لفروق INRs عند

المقارنة بين Favalaro و Chandrashekar باستخدام عدد عينات 60X3 and 100X3 و Chandrashekar و Favalaro : 100 and 170 يمكن ملاحظة فروقات هامة إحصائيا في كلتا المقارنتين.



الشكل 12: فروق INRs عند المقارنة بين Favalaro و Chandrashekar باستخدام عدد عينات مختلفة.

باختصار وجدنا أنه من أجل كل طريقة من الطريقتين قل الفرق بين INRs (الملاحظة والمصححة) كلما زاد عدد العينات (تصحيح أدق ل INR) على اعتبار أننا نستخدم كواشف وجهاز تابعة لنفس الشركة STAGO. بمقارنة الطريقتين وجدنا أن الفرق بين INRs كان أقل بطريقة Chandrashekar من طريقة Favalaro مع دلالة إحصائية (أي أن طريقة Chandrashekar أدق في التصحيح).

### تطبيقات تجريبية

#### دراسة تغيير المادة على INR تطبيق التصحيح حسب Favalaro

في البداية تم حساب ال MNPT الخاصة بكاشف البروترومين ذو قيمة ال ISI 1.16 من شركة Biorex (High-sensitivity) وذلك بأخذ المتوسط الحسابي لقيم ال PT لبلزما عشرين عينة طبيعية وكانت قيمته (13.6) قمنا باستخدام جهاز Stago نصف الآلي في المشفى لتطبيق طريقة Favalaro بهدف تصحيح ال INR الملاحظة من استخدام كاشف من شركة Biorex (مختلف عن شركة الجهاز) حيث كانت ISI الخاصة بها (حسب الشركة: 1.16) اعتبرنا أن الكاشف المرجعي هو كاشف شركة Stago (NEOPTIMAL 5) مستخدم في المخبر على نفس الجهاز منذ عام وقيمة ال ISI الخاصة به 1.20.

طبقتنا طريقة Favalaro بأخذ قيم لوغاريتمات ال INR حسب كاشف Stago (المرجعي) على محور السينات وقيم لوغاريتمات ال PT حسب كاشف Biorex (الجديد) على محور العينات من أجل 140 عينة (10 طبيعية، 130 من المرضى المعتمدين على VKAs) و برسم الخط البياني الناتج عن هذه النقاط سنحصل على مستقيم معادلته كالتالي، انظر الشكل 13:

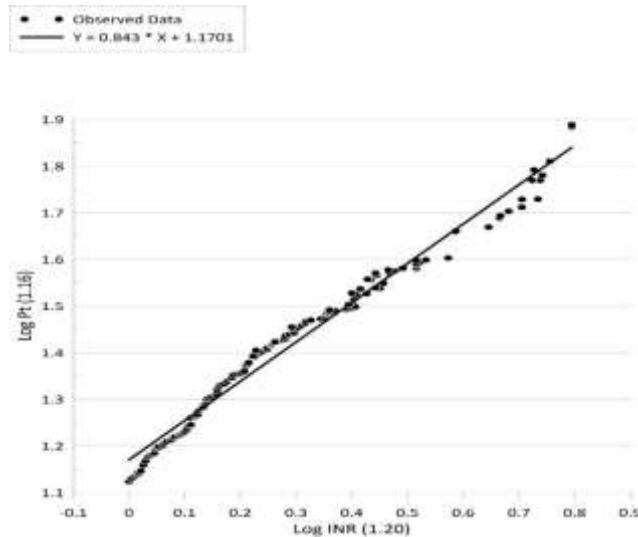
$$y = a + bx = 0.843x + 1.170 \quad \bullet \quad (4) \quad \bullet$$

تم حساب ال ISI وفق العلاقة التالية  $ISI = \frac{1}{\text{slope}} = \frac{1}{b}$  وحساب MNPT وفق المعادلة (2). بمقارنة قيم ISI و MNPT قبل وبعد التصحيح من معادلة المستقيم (4) نتج لدينا الفرق الموضح في الجدول 11 الجدول 5، ويكون

الفرق  $\% 25 = 0.25 = \text{Mean observed INR} - \text{Mean corrected INR}$ . لاحظنا أن الفرق ازداد بمقدار  $10\%$  عن طريقة Favoloro الذي استخدم المادة من نفس شركة الجهاز.

الجدول 11: الفرق بين قيم ISI و MNPT قبل وبعد التصحيح من معادلة المستقيم الموضحة في المعادلة (4).

•	• قبل التصحيح (1.16)	• بعد التصحيح (1.16)
ISI	1.16	1.19
MNPT	13.6	14.8



الشكل 13: نتائج طريقة Favoloro باستخدام 140 عينة في مركز الباسل لجراحة القلب في حلب.

قمنا بمقارنة فروقات متوسطات الـ INR بين Favoloro 200 المجرة في مشفى تشرين الجامعي (الكاشف المرجعي من شركة Stago والـ ISI الخاصة به 1.01، والكاشف الجديد من شركة Stago والـ ISI الخاصة به 1.05). الجدول 12 يوضح فروق المتوسطات ما بين طريقتي التصحيح المحلي للنسبة المعيارية الدولية INR باستخدام اختبار Independent T Student وكانت هناك فروقات ذات دلالة إحصائية  $p\text{-value}=0.006$ ، وبالتالي نجد أن القيم المتوسطة كانت أعلى في تجربة مشفى الباسل لجراحة القلب وبالتالي فإن تغيير المادة عن شركة الجهاز تحدث فروقات كبيرة تستوجب التصحيح.

الجدول 12: فروقات المتوسطات ما بين طريقتي التصحيح المحلي

لننسبة المعيارية الدولية INR باستخدام اختبار Independent T Student.

• طرق التصحيح	• Mean ± SD	• P-value
• مشفى الباسل لجراحة القلب	• $0.2489 \pm 0.37$	• 0.006
• Favoloro200	• $0.1498 \pm 0.04$	

## المناقشة

نظرا لصعوبة تطبيق طريقة منظمة الصحة العالمية مع الأجهزة الآلية خاصة أنها تتطلب طريقة يدوية وكاشف مرجعي من الـ WHO و عينات من مرضى مضبوطين على VKAs لذلك طورت طرق أخرى تعتمد على البلازما المرجعية



المؤلفة من (3-6) مجموعات وكل مجموعة مؤلفة من بلازما ما لا يقل عن 50 مريض مضبوطين على VKAs واشتق مبدؤها من طريقة منظمة الصحة العالمية حيث استعويض عن عدد العينات الكبير بهذه البلازما المرجعية ذات قيم INR المختلفة والشاملة للمجال العلاجي من 1.5 ل 4.5 والمحددة من قبل الشركة المصنعة ولكن كان لهذه الطريقة مساوئها لصعوبة الحصول عليها و أنها تصنع من شركات محددة عالميا ويجب أن يكون الجهاز والكاشف تابع لنفس هذه الشركات، [10].

بدأت محاولات أخرى لإيجاد طرق أخرى للتصحيح بهدف تجاوز مساوئ طريقة البلازما المرجعية حيث عمل Favaloro منذ عام 2008 وعلى مدى عقود في أستراليا على تطوير طريقة تتطلب عدد كبير من العينات متواجدة في مركز طبي كبير (60-100) عينة من المرضى المضبوطين على VKAs بحيث استبدل بهذا العدد الكبير من المرضى مجموعات البلازما المرجعية المصنعة وتقليل التكلفة الهائلة لهذه البلازما اعتمد الترومبوبلاستين المعتمد في المخبر على نفس جهاز الشركة المصنعة (Stago) ككاشف مرجعي قاس عليه INR لعينات المرضى ومثلها لوغاريتما على محور السينات مقابل ال PT المجراة وفق الترومبوبلاستين الجديد لوغاريتما على محور العينات ثم تم رسم المستقيم الأفضل للمثل للنقاط ومن معادلة هذا المستقيم تم استنتاج قيم MNPT و ISI المصححين وفقا للمعادلات التي ذكرت سابقا، [12], [11].

وفي عام 2017 اقترح Chandrshekar، [13] طريقة أخرى للتخفيف من صعوبات طريقة Favaloro وخاصة شروط العينات حيث أخذ عينات ذات PT متطاوول (دمج LINR الخاصة بمرضى القصور الكبدى مع المرضى المعتمدين على VKAs) أي أنه أخذ مرضى عشوائيين لديهم PT متطاوول بغض النظر عن التشخيص السببي (قصور كبد) إضافة إلى مرضى معتمدين على VKAs لم يحصر Chandrshekar عمله ضمن شركة Stago وإنما استخدم كواشف من شركة Thromborel وطبقها على جهاز من شركة أخرى Sysmex وكان هدفه تجاوز ISI والتوصل إلى علاقة مباشرة بين PT و INR.

وعند المقارنة الإحصائية بين الطريقتين لاحظنا ان الفرق بين INR المصححة والملاحظة كانت أقل بدلالة إحصائية هامة بطريقة Chandrshekar وهذا يشير إلى أن طريقة Chandrshekar كانت أدق في التصحيح المحلي ل INR ضمن شروط عملنا الجهاز والمادة من شركة Stago.

بحسب Favaloro فإن الطريقة المتبعة تصبح أكثر دقة عند زيادة عدد العينات رغم عدم إظهاره النتائج الخاصة في أبحاثه المنشورة بشكل صريح لذلك درسنا تأثير زيادة عدد العينات في كلتا الطريقتين Favaloro و Chandrshekar وجدنا أن الفرق بين INR الملاحظة والمصححة ينقص بدلالة إحصائية بزيادة عدد العينات مع كلتا الطريقتين أي أنه كلما زاد عدد العينات زادت دقة كل من الطريقتين في تصحيح INR ولاحظنا عند زيادة العينات في طريقة Favaloro أكثر من 100 يقل الفرق بين INR الملاحظة و INR المصححة دون دلالة إحصائية هامة.

طبقتنا هذه الدراسة في الظروف المتاحة الموافقة لطريقة Favaloro على جهاز Stago نصف الآلي مع تغيير نوع الكاشف (شركة Biorex) لاحظنا وجود فرق هام إحصائيا بين INR الملاحظة والمصححة وصل إلى 25% وهي نسبة غير مقبولة وفق معايير التصحيح التي تشترط التصحيح في حال كان الفرق أكبر من 15%. أي أنه باختلاف نوع الجهاز رغم أنه من نفس الشركة الصانعة وباختلاف نوع المادة من شركة أخرى غير الشركة الصانعة حصلنا على فروق كبيرة تدل على أن تغيير نوع الجهاز ونوع المادة يحتاج حتما إلى تصحيح INR.

كان لدراستنا محددات تتعلق بقلّة الموارد والإمكانيات فكان لابد من دراسة كلتا الطريقتين على جهازين مختلفين من نفس الشركة الصانعة (مقارنة بين جهازين آليين، جهاز آلي ونصف آلي) وباستخدام مواد من شركات مختلفة. كذلك لابد من دراسة تأثير المواد على كلتا الطريقتين باستخدام نفس الجهاز مع تغيير المادة (لا يمكن تطبيقه على جهاز Stago الآلي) وهذا ما نطمح إليه في دراسات أخرى مستقبلية لتوثيق النتائج الهامة التي حصلنا عليها باستخدام طريقتين مبسطتين قليلتي التكلفة قابلتين للتطبيق في مركز طبي كبير كمشفى تشرين الجامعي، كذلك لاحظنا سهولة تطبيق طريقة Chandrshekar مقارنة بطريقة Favaloro مع نتائج مماثلة من حيث اختيار عدد كبير من العينات العشوائية ليس بالضرورة فقط من المرضى المعتمدين على VKAs.

## الاستنتاجات والتوصيات

### الاستنتاجات

إمكانية تطبيق طريقتين ناجحتين لتصحيح INR في مركز طبي كبير كمشفى تشرين الجامعي في اللاذقية حيث يتواجد عدد كبير من العينات المرضية (لمرضى معتمدين على VKAs ومرضى آخرين عشوائيين ذوي INR متطاولة). حيث تتميز هاتان الطريقتان بإمكانية الاستغناء عن طريقة منظمة الصحة العالمية التي لم تعد تستخدم عالمياً وطريقة Certified plasma المكلفة جداً والمحدد استخدامها بأجهزة وكواشف خاصة (غير قابلتين للتطبيق حالياً في بلدنا). وأنه كلما زاد عدد العينات في التصحيح المتبع في كلتا الطريقتين كلما كان تصحيح INR أكثر دقة.

### التوصيات

كان لدراستنا محددات تتعلق بقلّة الموارد والإمكانيات فكان لابد من دراسة تأثير كل من المادة والجهاز على كلتا الطريقتين (مقارنة عند تغيير المادة فقط، الجهاز فقط، المادة والجهاز معاً: الجهاز من الشركة الصانعة أو لا، آلي، نصف آلي). من محددات تطبيق هاتين الطريقتين أيضاً أنهما غير معتمدين من قبل الـ WHO رغم تطبيق طريقة Favaloro من قبل عدد هام من المخابر في أستراليا، أي يبقى تطبيقهما توافقياً في الوقت الراهن ويحتاج إلى المزيد من الدراسات الداعمة مع ذلك أصبح بإمكاننا اختيار الطريقة المناسبة للتصحيح حسب الشروط المتاحة (نوع الجهاز، نوع الكاشف، الاختلاف أو التوافق بين شركة المادة وشركة الجهاز...). Favaloro مناسبة عند استخدام كاشف من نفس شركة الجهاز و Chandrshekar مناسبة عند تغيير شركات المواد باستمرار بحيث يكون هناك عدم توافق بين شركة المادة و شركة الجهاز.

## References

- [1]R. H. Catlett and M. Welch, Deep venous thrombosis: guide to tailoring the prophylactic regimen, *Consultant*, vol. 36, no. 7, pp. 1489–1496, Jul. 1996, [Online]. Available: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=00107069&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA18621921&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>.
- [2]G. Lippi and E. J. Favaloro, Laboratory monitoring of direct oral anticoagulants (DOACs)-The perfect storm?, *Ann. Transl. Med.*, vol. 5, no. 1, p. 6, Jan. 2017, doi: 10.21037/atm.2017.01.03.
- [3]C. V Pollack, Introduction to direct oral anticoagulants and rationale for specific reversal agents, *American Journal of Emergency Medicine*, vol. 34, no. 11. W.B. Saunders, pp. 1–2, Nov-2016, doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.045.

- [4]S. Vazquez and M. T. Rondina, Direct oral anticoagulants (DOACs), *Vascular Medicine (United Kingdom)*, vol. 20, no. 6. SAGE Publications Ltd, pp. 575–577, Dec-2015, doi: 10.1177/1358863X15600256.
- [5]P. Meijer, K. Kynde, A. M. H. P. Van Den Besselaar, M. Van Blerk, and T. A. L. Woods, International normalized ratio (INR) testing in Europe: Between-laboratory comparability of test results obtained by Quick and Owren reagents: A collaborative study from the European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medici, *Clin. Chem. Lab. Med.*, vol. 56, no. 10, pp. 1698–1702, Sep. 2018, doi: 10.1515/cclm-2017-0976.
- [6]A. H. Kamal, A. Tefferi, and R. K. Pruthi, How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults, *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 82, no. 7. Elsevier Ltd, pp. 864–873, 2007, doi: 10.4065/82.7.864.
- [7]L. POLLER, THE EFFECT OF THE USE OF DIFFERENT TISSUE EXTRACTS ON ONE-STAGE PROTHROMBIN TIMES, *Acta Haematol.*, vol. 32, no. 5, pp. 292–298, Nov. 1964, doi: 10.1159/000209574.
- [8]L. Pourafkari *et al.*, Prediction Model for Significant Bleeding in Patients with Supratherapeutic International Normalized Ratio After Oral Administration of Warfarin, *Clin. Drug Investig.*, vol. 39, no. 6, 2019, doi: 10.1007/s40261-019-00774-9.
- [9]S. Shikdar, R. Vashisht, and P. T. Bhattacharya, International normalized ratio (INR), *StatPearls*, 2020, doi: 10.1007/978-3-540-38918-7\_5997.
- [10]A. M. H. P. van den Besselaar *et al.*, Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination, *J. Thromb. Haemost.*, vol. 2, no. 11, pp. 1946–1953, Nov. 2004, doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00970.x.
- [11]E. J. Favaloro, S. Hamdam, J. McDonald, W. McVicker, and V. Ule, Time to think outside the box? Prothrombin time, international normalised ratio, international sensitivity index, mean normal prothrombin time and measurement of uncertainty: A novel approach to standardisation, *Pathology*, vol. 40, no. 3, pp. 277–287, 2008, doi: 10.1080/00313020801911454.
- [12]A. Dorgalaleh, E. J. Favaloro, M. Bahraini, and F. Rad, Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR), *Int. J. Lab. Hematol.*, vol. 43, no. 1, pp. 21–28, Feb. 2021, doi: 10.1111/IJLH.13349.
- [13]V. Chandrashekar, Simplified method for local correction of system international normalized ratio, *Lab Med.*, vol. 48, no. 3, pp. 244–248, Aug. 2017, doi: 10.1093/LABMED/LMX028.