



ZNAČAJ ODREĐIVANJA INR-a (INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO)

Emina Muftić

SAŽETAK

Zgrušavanje ili koagulacija krvi jeste zaštitni mehanizam organizma protiv krvarenja. Kada dođe do oštećenja krvnog suda, događa se niz reakcija koje uključuju supstance koje se prirodno nalaze u krvi i koje su poznate pod nazivom faktori zgrušavanja ili faktori koagulacije. Obično zgrušavanje započinje spontano onda kada dođe do manjeg ili većeg krvarenja iz oštećenog krvnog suda. Međutim, postoji nekoliko stanja koja mogu uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka u odsustvu aktivnog krvarenja. Kada se to dogodi, osoba može biti izložena povećanom riziku od tromboembolijske bolesti. Kod tromboembolijske bolesti, fragmenti krvnih ugrušaka se odvajaju i cirkulišu u krvi, što potencijalno ometa krvne sudove u plućima i izaziva plućnu emboliju, ili sudove u srcu kada izaziva srčani udar, ili u mozgu kada izaziva moždani udar. Svaka od ovih komplikacija je potencijalno fatalna. Stoga, kada je osoba izložena velikom riziku prethodno pomenutih stanja (npr. raniji moždani udar ili srčani udar), koriste se antikoagulansi (lijekovi koji razrjeđuju krv i smanjuju stvaranje ugrušaka) kako bi se rizik od formiranja krvnih ugrušaka smanjio. Ljudi kojima je iz nekog razloga potrebna dugotrajna antikoagulantna terapija, obično se propisuje antikoagulantni lijek (npr. varfarin) koji se može uzimati u obliku tableta umjesto injekcije. Ovaj način antikoagulacije se često naziva oralna antikoagulantna terapija.

INR- je laboratorijski određeno vrijeme koje je potrebno krvi da se formira ugrušak. Ovim testom se prati antikoagulantna terapija kao i otkrivanje poremećaja zgrušavanja krvi. Cilj ovog rada je djelovanje antikoagulantne terapije kod pacijenata sa fibrilacijom atrijske ili koji imaju vještačke zalistice. Kod ovakvih pacijenata INR treba da bude između 2-3. Vrijednost iznad 3 ukazuje na to da je krv previše razrijeđena, te to sa sobom nosi rizik od krvarenja, dok vrijednost od 4,5 mogu izazvati masivna krvarenja. S druge strane INR ispod 2 pokazuje da je krv gušća nego što bi trebala biti, pa takvo stanje povećava rizik od embolije pluća, srčanog ili moždanog udara. U ovom istraživanju pacijentima smo radili INR na mjesečnom nivou i postigli željeni rezultat u 67% slučajeva. Pacijenti vremenom nauče šta utiče na antikoagulantnu terapiju kao što je ishrana bogata zelenim povrćem, suplementi, antibiotici, statini...

Autor za korespondenciju:

Emina Muftić dipl. ing. MDL

Služba za laboratorijsku dijagnostiku

J. U. Dom zdravlja Vareš

Zvijezda 18 71330 Vareš

e-mail adresa: eminamuftic10@gmail.com

Broj telefona: 38761584866



KOAGULACIJA ILI ZGRUŠAVANJE KRVI?

Zgrušavanje ili koagulacija krvi jeste zaštitni mehanizam organizma protiv krvarenja. Kada dođe do oštećenja krvnog suda, događa se niz reakcija koje uključuju supstance koje se prirodno nalaze u krvi i koje su poznate pod nazivom faktori zgrušavanja ili faktori koagulacije. Obično zgrušavanje započinje spontano onda kada dođe do manjeg ili većeg krvarenja iz oštećenog krvnog suda. Međutim, postoji nekoliko stanja koja mogu uzrokovati stvaranje krvnih ugrušaka u odsustvu aktivnog krvarenja. Kada se to dogodi, osoba može biti izložena povećanom riziku od tromboembolijske bolesti. Kod tromboembolijske bolesti, fragmenti krvnih ugrušaka se odvajaju i cirkulišu u krvi, što potencijalno ometa krvne sudove u plućima i izaziva plućnu emboliju, ili sudove u srcu kada izaziva srčani udar, ili u mozgu kada izaziva moždani udar. Svaka od ovih komplikacija je potencijalno fatalna. Stoga, kada je osoba izložena velikom riziku prethodno pomenutih stanja (npr. raniji moždani udar ili srčani udar), koriste se antikoagulansi (lijekovi koji razrjeđuju krv i smanjuju stvaranje ugrušaka) kako bi se rizik od formiranja krvnih ugrušaka smanjio. Ljudi kojima je iz nekog razloga potrebna dugotrajna antikoagulantna terapija, obično se propisuje antikoagulantni lijek (npr. varfarin) koji se može uzimati u obliku tableta umjesto injekcije. Ovaj način antikoagulacije se često naziva oralna antikoagulantna terapija.

ŠTA JE PROTROMBINSKO VRIJEME (PV)?

Protrombinsko vrijeme je test za otkrivanje poremećaja zgrušavanja kao i za praćenje antikoagulantne terapije. Negdje se još koristi i naziv Quickov test. Vrijednosti testa izražene su u postotku (1.0 = 100%). Normalna vrijednost PV-a je jednako ili više od 0.70. Snižene vrijednosti uka-

zuju na povećanu sklonost krvarenju. PV-INR je univerzalna mjera izražavanja PVa u pacijenata na stabiliziranoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji

ŠTA JE INR (INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO) TEST ?

International normalized ratio (INR) je laboratorijski određeno vrijeme koje je potrebno krvi da se formira ugrušak. Koristi se za određivanje uticaja oralnih antikoagulantnih lijekova na sistem zgrušavanja. INR se koristi od 1983. godine i predstavlja standardizovanu metodu izvještavanja o uticaju oralnog antikoagulantnog lijeka poput pomenutog varfarina na zgrušavanje krvi. Pre toga, efekti varfarina na zgrušavanje krvi određivani su laboratorijskom metodom poznatom kao protrombinsko vrijeme. Merenje protrombinskog vremena ima svoje prednosti, uključujući to što je jeftino i jednostavno izvodljivo. Međutim, nedostatak ove metode je u tome što se javljaju velike razlike u dobijenim vrijednostima, zavisno od laboratorije koja je radila merenje - različiti komercijalni mjerni sistemi mogu dati različite rezultate. Stoga je bilo nemoguće uporediti rezultate koji dolaze iz različitih laboratorija. U pokušaju da se prevaziđe varijabilnost između laboratorija, protrombinska vremena su u početku izražena kao odnos protrombinskog vremena kontrolne vrijednosti. Kontrolna vrijednost bila je prosjek protrombinskog vremena od 20 ili više zdravih ispitanika. Iako je izražavanje protrombinskog vremena u odnosu na kontrolnu vrijednost bilo posmatrano kao poboljšanje, ono i dalje nije bilo adekvatno. Potom je u konačnu kalkulaciju primenjen međunarodni indeks osjetljivosti (ISI) kako bi se dobio INR. INR uzima u obzir varijabilnost rezultata dobijenih korišćenjem različitih komercijalnih testova pri izračunavanju rezultata. Na



ovaj način se lakše razumiju rezultati različitih laboratorija i zemalja i dobija se vrijednost koja se može univerzalno tumačiti i interpretirati.

ŠTA SE TESTIRA?

Protrombin je protein kojeg stvara jetra. To je jedan od nekoliko proteina, poznatih kao faktori zgrušavanja (faktori koagulacije), koji održavaju viskoznost krvi. INR test mjeri ovaj faktor zgrušavanja mjereći koliko dugo je potrebno da vam se krv zgruša.

ZAŠTO JE POTREBAN INR TEST?

Antikoagulantni lijekovi koriste se za sprječavanje stvaranja ugrušaka u krvi. Obično se propisuju osobama koje imaju atrijsku fibrilaciju ili koji imaju vještačke zalistke. Mjera koliko dobro djeluje antikoagulantni lijek oslikava se time što se produžava vrijeme zgrušavanja krvi. Djelovanje ovih lijekova kod ovakvih bolesnika, prati se upravo INR testom. INR test pomaže u balansiranju rizika od unutrašnjeg krvarenja u odnosu na rizik od prevelikog zgrušavanja krvi. Redovno praćenje INR kod ljudi koji koriste antikoagulantnu terapiju potrebno je kako bi se uravnotežio rizik od prekomjernog krvarenja i sa druge strane zgrušavanja ili tromboze. U ovakvim slučajevima referentne vrijednosti INR jesu 2-3. Vrijednosti INR-a iznad 3, ukazuju na to da je krv previše razrijeđena, te to sa sobom nosi rizik od krvarenja, dok vrijednosti preko 4,5 mogu dovesti masivnog krvarenja. Sa druge strane INR ispod 2, pokazuje da je krv gušća nego bi trebalo biti, pa takvo stanje povećava rizik za stvaranje tromba, a to dalje može dovesti do embolije pluća ili pak srčanog ili moždanog udara.

Dokazi ukazuju da će učestalije testiranje rezultirati optimalnijom distribucijom INR vrijedno-

sti u očekivanim okvirima. Na primjer, studije sugerišu da se željeni rezultati postižu u 50% urađenih INR mjerenja ako se radi na mjesečnom nivou. Ako se INR određivanje sporovodi na sedmičnom nivou, optimalni rezultati se očekuju u oko 85% slučajeva.

KOLIKO ČESTO JE POTREBNO ODREĐIVATI INR?

Nakon započinjanja terapije antikoagulantnim lijekovima, praćenje protrombinskog vremena / INR odvija se svakodnevno dok se ciljani INR ne postigne i održi najmanje dva uzastopna dana. Nadgledanje se zatim vrši svaka 2-3 dana tokom narednih nekoliko sedmica, a zatim sa opadajućom učestalošću u zavisnosti od stabilnosti rezultata. Ako INR ostane stabilan, testiranje se može sprovoditi na sedmičnom nivou. Međutim, kao što je već pomenuto, češće testiranje omogućava češće prilagođavanje doze, a to znači da je vjerovatnoća da INR osobe ostane unutar terapijskog opsega samim tim veća.

ŠTA MOŽE UTICATI NA INR VRIJEDNOST?

Poznato je da mnogi lijekovi, hrana, pa čak i neke udružene bolesti, utiču na antikoagulantnu terapiju i zato ometaju INR vrijednost. Ono što može uticati na pomenute vrijednosti ovog testa je ishrana bogata zelenim povrćem, suplementi, antibiotici, kardiološki lijekovi poput amiodarona ili propranolola, statini i slično.

POSTUPAK ODREĐIVANJA INR TESTA

Kao i većina laboratorijskih testova INR se određuje iz krvi bolesnika, gdje se dodaju određeni reagensi, te se prati protrombinsko vrijeme.



COAG S INR sistem reagensa sastoji se od rekombinantnih molekula tkivnog faktora i izolovanih lipida iz prirodnih izvora (tromboplastin potreban za iniciranje koagulacije), osim jona kalcijuma u puferiranom obliku. Vrijednosti INR određene COAG S INR TEST reagensima su osjetljive na prisustvo antagonista vitamina K. Stoga su vrijednosti INR izmjerene na COAG S INR TEST SISTEMU optimalne za praćenje oralne antikoagulantne terapije. U COAG S INR test sistemu rekombinantni tromboplastinski reagens (R1) rastvoren u puferu R2 indukuje stvaranje fibrinskog ugruška nakon dodavanja uzorka krvi ili plazme pacijenta. Stvaranje fibrinskog ugruška se može detektovati odgovarajućim optičkim mjernim instrumentima. Coag S uređaj koristi optičku turbidimetriju kao sistem za detekciju.

Dia-PT tromboplastin je ekstrakt mozga kunića, koji sadrži tkivni faktor, lipide i jone kalcija. Rastvarač je pufer koji sadrži jone kalcijuma i konzervans. Ovaj reagens se koristi za određivanje protrombinskog vremena (PT). Dia-PT prema Quicku je osjetljivi skrining test za ekstrinzični put koagulacije. Dia-PT kao reagens

za PT je visoko osjetljiv na antagoniste vitamina K, smanjen nivo faktora u vanjskom putu (faktor II, V, VII i X), nasljedne ili stečene poremećaje koagulacije i zatajenje jetre. Stoga se PT sa Dia-PT koristi za prehirurški skrining i praćenje djelovanja oralne antikoagulantne terapije.

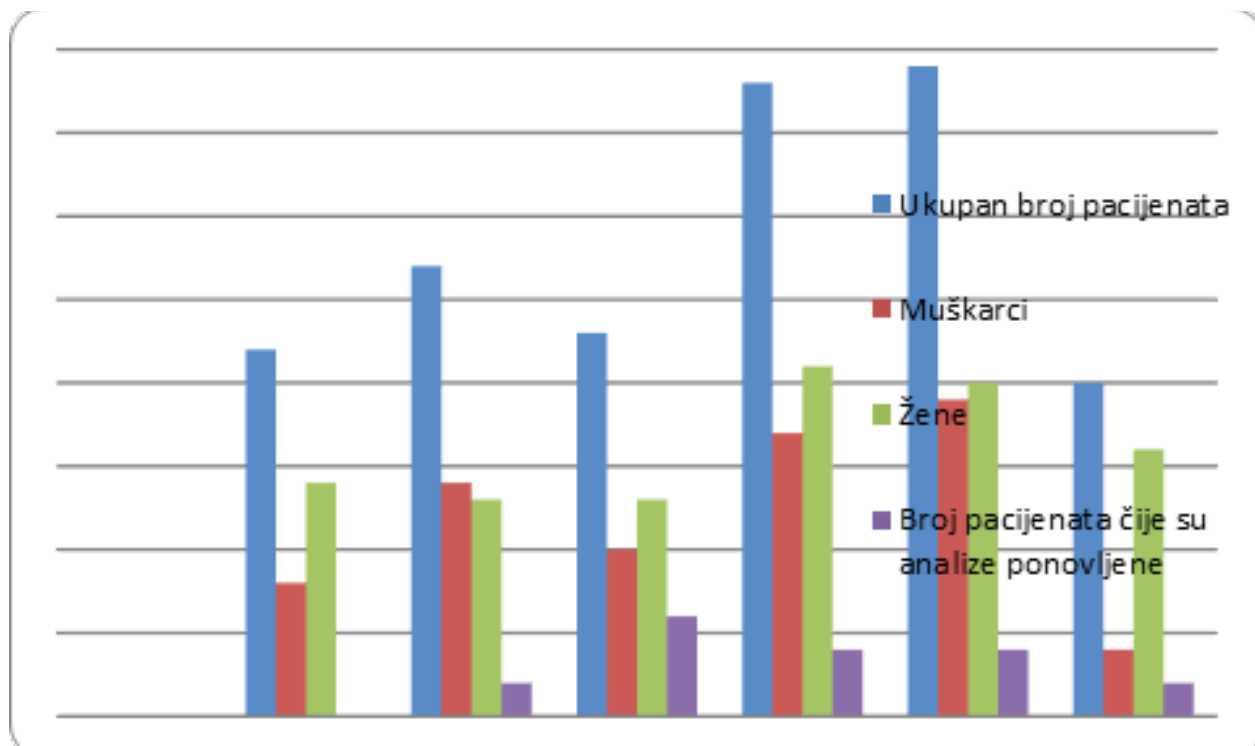
Mjere predostrožnosti: Osoba koja instalira Dia-PT reagens mora biti obučeni profesionalac u laboratoriji. Računanjem sa neodgovarajućim podacima ili nepravilnim korišćenjem dostavljenih podataka može doći do pogrešnih rezultata Dia-PT. Zbog njegovih sastojaka treba pažljivo rukovati uz pridržavanje mera predostrožnosti preporučenih za biološki opasan materijal.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U prvoj polovini 2022. u laboratoriji J. U. Dom zdravlja Vareš urađeno je 169 analiza INR-a. Iz tabele 1 vidljivo je da su 72 pacijenta bili muškarci i 97 žene. U procentima osoba muškog pola bilo je 42% a osoba ženskog pola 58%. To nam kazuje da žene češće koriste antikoagulantnu terapiju. Broj pacijenata čije su analize ponovljene

Tabela br. 1. Zastupljenost korištenja antikoagulantne terapije po spolu

Mjesec 2022.	Ukupan broj pacijenata	Muškarci	Žene	Broj pacijenata čije su analize ponovljene
Januar	22	8	14	0
Februar	27	14	13	2
Mart	23	10	13	6
April	38	17	21	4
Maj	39	19	20	4
Juni	20	4	16	2
UKUPNO	169	72	97	18



Grafik br. 1. zastupljenost korištenja antikoagulantne terapije

je 18, znači oko 10% pacijenata koji su trebali korigovati terapiju.

Od 169 pacijenata rezultat između 0,9-1,9 imalo je 32 pacijenta, to je 18,8%, rezultat između 2,0-

3,0 imalo je 114 pacijenata, to je 67%, i veći od 3,0 imalo je 24 pacijenta, to je 14,2%. Ovakvi rezultati nam govore da su pacijenti sa antikoagulantnom terapijom u 67% slučajeva u optimal-

Tabela br. 2. Djelotvornost antikoagulantne terapije u populaciji

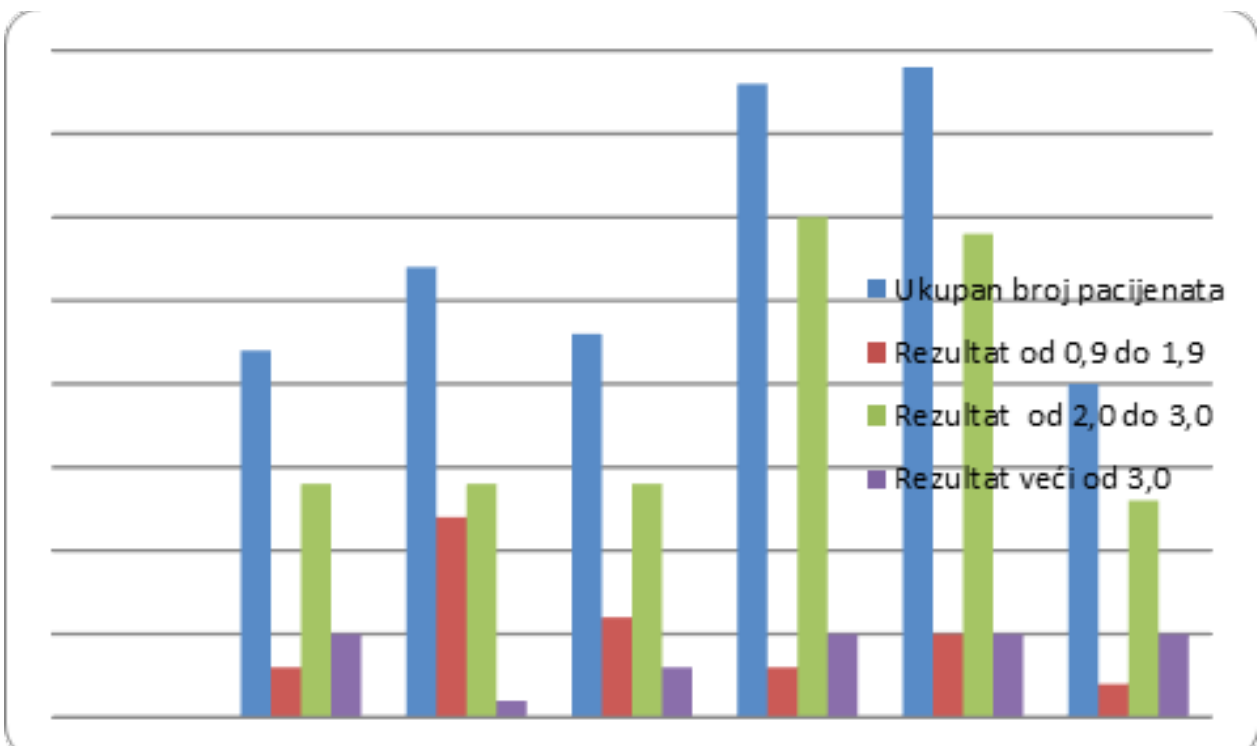
Mjesec 2022.	Ukupan broj pacijenata	Rezultat od 0,9 do 1,9	Rezultat od 2,0 do 3,0	Rezultat veći od 3,0
Januar	22	3	14	5
Februar	27	12	14	1
Mart	23	6	14	3
April	38	3	30	5
Maj	39	5	29	5
Juni	20	2	13	5
UKUPNO	169	32	114	24



nom nivou, 18% pacijenata imalo je manji INR od 2 što nam govori da imaju povećan rizik od stvaranja ugruška, a samim tim i veći rizik od moždanog i srčanog udara. 14,2% pacijenata su imali rezultat iznad 3 i to nam ukazuje da je krv previše razrijeđena, te to sa sobom nosi rizik od krvarenja.

Iz treće tabele je vidljivo da po starosnim

skupinama u razdoblju od 40 do 50 godina je manje žena 32%, a muškaraca 68%, od 50 do 60 godina žena je 70%, a muškaraca 30%, od 60 do 70 godina žena je 52%, a muškaraca 48%, od 70 do 80 godina žena je 65%, a muškaraca 35%, više od 80 godina žena je 70%, a muškaraca 30%. Ovi rezultati nam pokazuju veću zastupljenost u svim dobnim skupinama osim u prvoj.

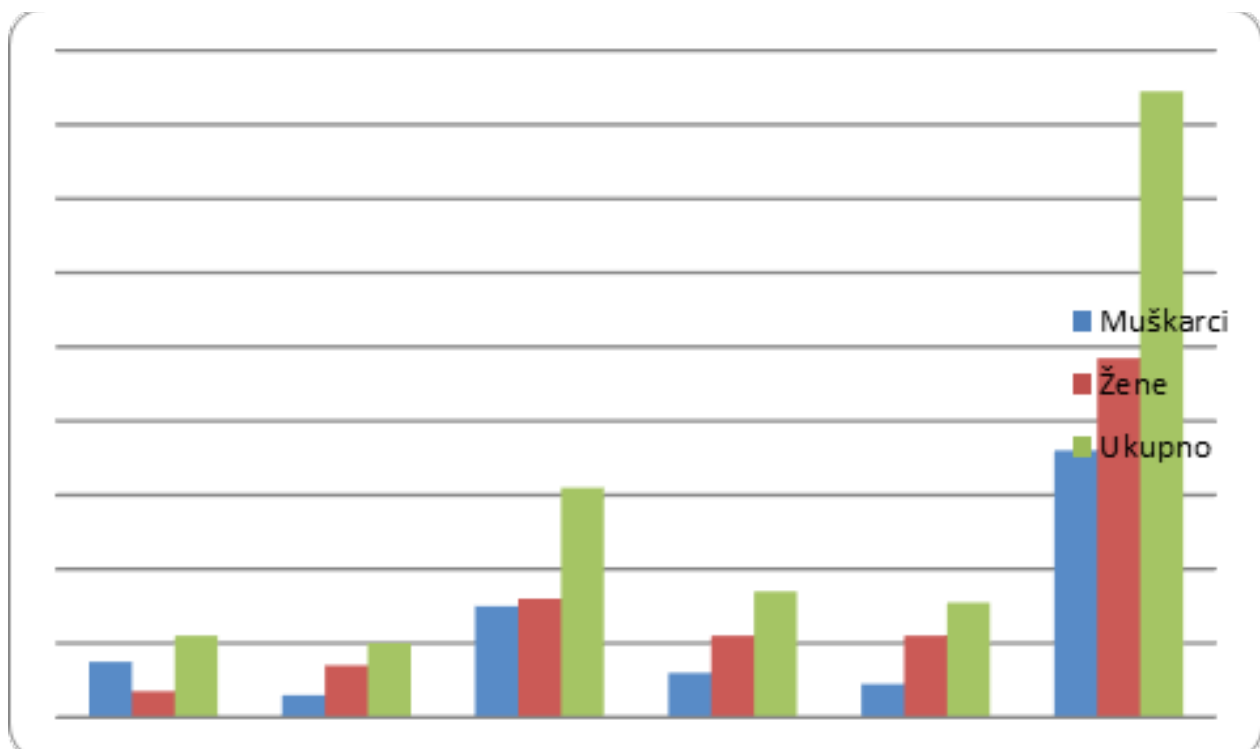


Grafik br. 2. Djelotvornost antiokagulantne terapije u populaciji



Tabela br. 3. Zastupljenost antikogulantne terapije po starosnim skupinama

Broj pacijenata po starosti	Muškarci	Žene	Ukupno
Od 40 – 50 godina	15	7	22
Od 50 – 60 godina	6	14	20
Od 60 – 70 godina	30	32	62
Od 70 – 80 godina	12	22	34
Više od 80 godina	9	22	31
UKUPNO	72	97	169



Grafik br. 3. Zastupljenost antikoagulantne terapije po starosnim skupinama



Slika br.1- epruveta sa uzorkom krvi za INR

DISKUSIJA

Mi smo mala laboratorija koja treba da radi analize iz primarnog nivoa zdravstvene zaštite, ali zbog udaljenosti od Kantonalne bolnice Zenica 75km, prinuđeni smo da radimo razne vrste analiza pa tako I INR, a sve u interesu naših osiguranika- pacijenata. Ali I pacijenata koji dolaze iz dijaspore, odnosno iz cijelog svijeta. Optimalan INR postiže se sa odgovarajućom terapijom I sa disciplinom pacijenta.

Za određivanje INR-a potrebno je: citratna plazma uzeta u epruvetu do oznake, pipetori koji moraju biti baždareni, te reagensi. DIA PT re-

agens INR test sistem je rekombinantni tromboplastinski reagens R1 rastvoren u puferu R2 indukuje stvaranje formiranog ugruška nakon dodavanja uzorka plazme pacijenta. COAG 4D koristi optičku turbidimetriju za detekciju stvaranja fibrinskog ugruška.

Pacijenti su u 67% slučajeva u optimalnom nivou, 18% pacijenata imaveći rizik od formiranja ugruška, a 14% rizik od krvarenja. Po dobnim skupinama više su zastupljene žene u odnosu na muškarce, osim u prvoj skupini od 40-50 godina. (Ovaj podatak možemo pripisati hormonalnom statusu kod žena, menopauzi). Podaci su dobijeni na osnovu retrospektivnog istraživanja.



ZAKLJUČAK

Željeni (ciljani) INR zavisi od toga zašto je propisana antikoagulantna terapija. Tri najčešća razloga upotrebe ovih lijekova, zajedno sa njihovim ciljanim INR-om, uključuju:

Atrijska fibrilacija: ciljni INR raspon 2,0–3,0;

Venska tromboembolija: ciljni INR raspon 2,0–3,0; i

Protetski srčani zalisci: Ciljni raspon INR varira između 2,0 i 3,5, zavisno od vrste vještačkog zasluka i prisustva drugih faktora rizika.

INR analizu je potrebno raditi u zavisnosti od raspona rezultata, a samim tim i korigovati terapiju.

LITERATURA

1. <https://drvelicki.com/saveti-i-preporuke/razredivanje-krvi-i-znacaj-inr-vrednosti>
2. <https://www.obs.ba/images/stories/AF-ISE/18%20Antikoagulantna%20terapija%201%20dio.pdf>
3. <http://www.diagon.com/en/pocreagent/coag-s-inr-test-kit>
4. <http://www.diagon.com/en/screen/dia-pt-5>



THE IMPORTANCE OF DETERMINING INR (INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO)

Muftić E

ABSTRACT

Blood clotting or coagulation is the body's protective mechanism against bleeding. When a blood vessel is damaged, a series of reactions takes place involving substances that occur naturally in the blood and are called clotting factors. Normally, clotting starts spontaneously when there is minor or major bleeding from the damaged blood vessel. However, there are a number of conditions that can lead to the formation of blood clots without active bleeding. In this case, there is an increased risk of thromboembolic disease. In thromboembolic disease, fragments of blood clots break off and circulate in the blood, which can block blood vessels in the lungs, leading to pulmonary embolism, or vessels in the heart, if a heart attack occurs, or in the brain, if a stroke occurs. Each of these complications is potentially fatal. Therefore, if a person is at high risk for the above conditions (e.g., previous stroke or heart attack), anticoagulants (medications that thin the blood and reduce the formation of blood clots) are used to reduce the risk of blood clots. People who need long-term anticoagulant therapy for any reason are usually prescribed an anticoagulant medication (such as warfarin) that can be taken in tablet form rather than as an injection. This method of anticoagulation is often called oral anticoagulation therapy.

INR- is a laboratory-determined time it takes for the blood to form a clot. This test is used to monitor anticoagulant therapy and detect blood clotting disorders. The aim of this work is to study the effect of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation or with artificial heart valves. In these patients, the INR value should be between 2-3. A value above 3 means that the blood is too thin, which carries the risk of bleeding, while a value of 4.5 can lead to massive bleeding. An INR value below 2, on the other hand, means that the blood is thicker than it should be, so this condition increases the risk of pulmonary embolism, heart attack, or stroke. In this study, we determined the INR level in patients monthly and achieved the desired result in 67% of cases. Over time, patients learn what influences anticoagulant therapy, such as a diet high in green vegetables, supplements, antibiotics, statins....

Corresponding author:

Emina Muftić

e-mail adresa: eminamuftic10@gmail.com

mob: 38761584866