

# Kanama bulgusu olmayan çocuk hastada anormal koagülasyon test sonuçları: Olgu sunumu

## Abnormal coagulation test results in the pediatric patient without any sign of bleeding: A case report

Fatma Demet İNCE, Pınar BİLGİ, Neşe DOĞAN, Elif Merve ARI, Lale ALDEMİR

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İzmir

### ÖZ

Trunkus arteriosus ve ventriküler septal defekt tanısı ile takip edilen 14 yaşında kız çocuk, siyanoz ve egzersiz sırasında erken yorulma yakınmaları ile hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Kliniğine başvurmuştur. Hastanın hematokrit değerinin %77 olması üzerine flebotomi için yatışı yapılmıştır. Antikoagülan tedavi kullanmayan hastanın protrombin zamanı: 49.0 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran: 5,3 ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 52.6 sn olması ve kanama öyküsü bulunmaması üzerine hematoloji onkoloji bilim dalından konsültasyon istenmiştir. Hastanın kliniği ile uyumsuz olan test sonuçları nedeni ile laboratuvara danışılmıştır. Hematokrit değeri >%55 olduğu için laboratuvar tarafından kan toplama tüpü içindeki sitrat konsantrasyonu ayarlanarak protrombin zamanı: 14 sn, uluslararası normalleştirilmiş oran: 1.2 ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı: 28 sn değerlerine düşmüştür. Hastanın ek yakınmalarının olmaması üzerine taburcu edildi.

Rutin koagülasyon testlerini etkileyen birçok preanalitik değişken vardır. Bunlardan biri de hastaya ait yüksek hematokrit değerleridir. Yüksek hematokritli kan örneklerinde, koagülasyon testleri için kullanılan sitrat miktarının ayarlanması önerilmektedir. Çalışmamızda yüksek hematokritli çocuk hastada koagülasyon testlerindeki değişikliklerin tartişılması amaçlanmıştır.

Olgumuzun koagülasyon test sonuçlarında, laboratuvar konsültasyonu ile gerekli düzeltmeler yapılmış ve klinik olarak istenmeyen sonuçlar önlenmiştir. Hasta kliniği ile uyumsuz test sonuçlarında laboratuvar uzmanlarından konsültasyon istemi ve hasta değerlendirmesinin multidisipliner olarak yapılması, daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Hematokrit, protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran, aktive parsiyel tromboplastin zamanı

### ABSTRACT

A 14 year-old girl being followed up with the diagnosis of truncus arteriosus and ventricular septal defect was admitted in Pediatric Cardiology Clinic with complaints of cyanosis and early fatigue during exercise. Her hematocrit value was over 77%, so she was hospitalized for application of phlebotomy. Since the patient was not under anticoagulant therapy and didn't have history of bleeding and had prothrombin time of 49.0 sec, international normalized ratio of 5.3 and activated partial thromboplastin time of 52.6 sec hematology oncology consultation was requested. Because of the test results were incompatible with the patient's clinical outcome, the case was consulted with laboratory. Since the patient's hematocrit value was >55%, prothrombin time, international normalized ratio and activated partial thromboplastin time values decreased (down to 14 sec, 1.2 and 28 sec, respectively), by adjusting the citrate concentration within blood collection tube by laboratory. She hadn't additional complaints so the patient was discharged.

Many preanalytical variables affect routine coagulation test results. One of them is also high hematocrit value of the patient. In blood samples of the patients with high hematocrit values, adjusting the amount of citrate used for coagulation tests is recommended. Our goal in our study is to discuss the variations in coagulation test results in this pediatric patient with high hematocrit.

In our case, the coagulation test results were adjusted by laboratory consultation and the clinically unintended consequences were prevented. In order to achieve accurate and reliable test results consulting with laboratory specialists and multidisciplinary evaluation of the patient in cases of discordant test results with clinical state of the patient is recommended.

**Key words:** Hematocrit, prothrombin time, international normalized ratio, activated partial thromboplastin time

**Alındığı tarih:** 30.07.2015

**Kabul tarihi:** 19.12.2015

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Fatma Demet İnce,  
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya  
Laboratuvarı, Yenişehir / İzmir  
**e-mail:** fatmademet.arslan@gmail.com

## GİRİŞ

Klinik laboratuvarlarda hasta örneklerinin çalışılması oldukça kompleks bir süreç olup, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Laboratuvar pratiğinde bu süreçler genel olarak preanalitik, analitik ve postanalitik süreçler olarak tanımlanır ve bu süreçlerden herhangi birindeki bir aksama kaçınılmaz olarak test sonuçlarında hatalara yol açar. Preanalitik süreçler laboratuvar dışı birimlerin de katılımını gerektirdiğinden standardize edilmesi diğer süreçlere göre nispeten daha zordur ve hata kaynaklarının çoğunun bu süreçte oluşmaktadır. Preanalitik hatalar genellikle testleri yapan laboratuvar çalışanlarının kontrolü dışında olduğundan laboratuvar preanalitik bir olaydan habersiz olabilir ve test sonuçları rapor edilebilir. Klinisyenlerin preanalitik değişkenler konusunda farkındalığı laboratuvardan daha az olabilir ve alınan test sonucuna göre hastayı klinik olarak değerlendirebilir. Olası klinik durumun ciddiyeti, rapor sonucu ile gerçek sonuç arasındaki farkın boyutunun yanı sıra laboratuvar personeli ve klinisyenin sorunları tanımadaki yeteneği ile ilgilidir <sup>(1)</sup>. Bu nedenle kılavuzlarda belirtildiği gibi örneklerin doğru şekilde toplanması, taşınması, işlenmesi ve saklanması zorunludur.

Rutin koagülasyon testlerini etkileyen birçok preanalitik değişken vardır. Koagülasyon testlerinde daha iyi sonuçlar alabilmek için, preanalitik değişkenlerin etkilerini tespit etmek ve etki mekanizmalarını saptamak gereklidir. Klinik laboratuvarlarda yüksek preanalitik değişkenlik ve hata olasılığına sahip en sık istenen testler arasında protrombin zamanı (PZ), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) bulunmaktadır. Preanalitik hataya sahip test sonuçları klinik olarak anlamlı olabilir ve istenmeyen klinik sonuçlara yol açabilir.

Karşılaşılan preanalitik problemlerden bazıları, yanlış hastadan alınan ya da yanlış etiketlenmiş örnek, yanlış tüpe alınmış örnek, yetersiz veya fazla miktarda alınmış örnek, pıhtılaşmış, hemolizli veya lipemik örnek, dondurma ve çözündürme olayları olabilir <sup>(1)</sup>.

Koagülasyon testlerini etkileyen preanalitik değişkenlerden biri de hastaya ait yüksek hematokrit değerleridir. Direkt ve indirekt yöntemlerle yapılan çalışmalara dayanarak, yüksek hematokrit değerine sahip kan örnekleri için kullanılan sitrat miktarının ayarlanması önerilmektedir <sup>(2-6)</sup>. Olgumuzda yüksek hematokritli çocuk hastanın koagülasyon testlerinde tanı ve tedaviyi etkileyebilecek değişiklikler literatür eşliğinde tartışılmıştır.

## OLGU

Çocuk Kardiyoloji Kliniğine siyanoz ve egzersiz sırasında erken yorulma yakınmasıyla başvuran ve Trunkus Arteriozus (TA) ve Ventriküler Septal Defekt (VSD) tanısı ile takip edilen 14 yaşında kız çocuğun hematokrit değerinin %77 olması üzerine flebotomi yapılması için yatışı planlanmıştır. Flebotomi işlemi yapıldıktan sonra yatışı sırasında hastadan PZ, INR ve aPTZ testleri istenmiştir. Hastanın özgeçmişinde kanama öyküsü veya ailesel hemostaz bozukluğu bulunmamaktadır. Hasta yalnızca demir preparatı ve asetil salisilik asit kullanmakta olup herhangi bir antikoagülan tedavi almamaktadır.

Hastanın diğer test sonuçları (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total ve direkt bilirubin, üre, kreatinin, fibrinojen, D-Dimer) referans aralık içinde olup, hemostazı etkileyecek herhangi bir patolojik test sonucuna sahip değildi. Ayrıca hastanın hemoglobin değeri 23,6 g/dL ve trombosit sayımı 130,000 / $\mu$ L idi.

Laboratuvarımızda Denstiny Plus (Trinity Biotech, Acton, USA) koagülasyon analizörümüzde TriniCLOT PT HTF (Tcoag Ireland Ltd, Wicklow, Ireland) ve TriniCLOT aPTT HS (Tcoag Ireland Ltd, Wicklow, Ireland) reaktifleri ile çalışılmaktadır. INR değerini hesaplamak için PZ Oranı=Hasta PZ/Normal PZ ve INR=PZ Oranı ISI formülleri kullanıldı. TriniCLOT PT HTF reaktifine ait Uluslararası Duyarlılık İndeksi (ISI) değeri 1,26 idi. Hematokrit, Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter Ireland Inc., Mervue, Galway, Ireland) tam kan sayımı cihazı ile analiz edildi. Laboratuvarımızda kullandığımız

referans aralığı PZ için 12,7-16,1 sn, aPTZ için 29,4-40,4 sn <sup>(7)</sup> ve hematokrit için %37,7-%47,9'dur.

Koagülasyon testleri için %3,2'lik sitrat içeren toplam hacmi 1,8 mL olan BD Vacutainer (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) marka ayarlanmış (hesaplama ile sitrat/kan oranı bulunan) ve ayarlanmamış tüp (sitrat/kan oranı: 1/9 olan standart tüp) kullanılmıştır. Hematokrit için %3,6 mg K3 EDTA içeren toplam hacmi 2 mL olan BD Vacutainer (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) marka tüp kullanılmıştır.

PZ ve aPTZ testlerinde, tüpteki sitrat kandaki iyonize kalsiyumu bağlayarak pıhtılaşmayı engeller. Sonrasında reaksiyonu başlatabilmek için dışarıdan kalsiyum klorür (CaCl<sub>2</sub>) ilave edilerek koagülasyon kaskadı aktive edilir ve pıhtılaşma zamanı saniye olarak ölçülür.

Yüksek hematokrit değerine sahip kan örneklerinde plazma düzeyi nispeten daha düşük olduğundan tüp içindeki sitrat plazmadaki iyonize kalsiyum ile bağlandıktan sonra kalan serbest sitrat miktarı fazla olacaktır <sup>(4,5)</sup>. Sonrasında CaCl<sub>2</sub> reaksiyon karışımına eklendiğinde, kalan sitrat eklenen CaCl<sub>2</sub>'ü de bağlar ve kaskadın aktivasyonu için gerekli olan CaCl<sub>2</sub> yetersiz kalır <sup>(4,5)</sup>. Böylece pıhtılaşma zamanında uzamaya yol açabilir <sup>(4)</sup>. Bu durumun üstesinden gelmek için hematokrit değeri %55'in üzerinde olan hastalarda Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Amerikan Patologları Koleji (CAP) sitrat konsantrasyonunun ayarlamasını önermektedir <sup>(8-10)</sup>.

Olgumuzun yatışı sırasında ilk istenen PZ testi için sonuç rapor edilememiş ve aPTZ: 89 sn bulunmuştur. Bunun üzerine yine istenen kan örneklerinde de benzer sonuçlar çıkınca K vitamin eksikliğini dışlamak için 2 kez 5 mg K vitamin tedavisi uygulanmış ve kontrol amaçlı yapılan testlerin sonuçları PT:49 sn, INR: 5,3 ve aPTZ: 52,6 sn bulunmuştur. Bunun üzerine Çocuk Hematoloji Kliniğinden konsültasyonu istenmiştir. Konsültasyon sırasında antikoagülan tedavi almayan hastada klinik ile uyumsuz test sonuçları olması nedeniyle laboratuvarımıza danışılmıştır ve hastanın asetil salisilik asit tedavisi kesilmiştir.

Laboratuvar olası preanalitik nedenleri (yanlış hastadan alınan ya da yanlış etiketlenmiş örnek, örneklerin yanlış tüpe alınması, yetersiz veya fazla miktarda alınmış, pıhtılaşmış, hemolizli ve lipemik örnek, dondurma ve çözündürme olayları) dışlamıştır. Uzamış PZ, INR ve aPTZ olduğu olgularda öncelikle antikoagülan tedavi ve K vitamini eksikliği sorgulanmalı sonrasında örnek, normal plazmayla 1:1 oranında karıştırılarak uzamanın faktör eksikliğine mi yoksa inhibitör varlığına mı bağlı olduğu saptanmalıdır. Fakat hastanın hematokrit değeri %77 bulunması nedeniyle laboratuvar tarafından sitrat konsantrasyonunu ayarlamak için CLIA'nın önerdiği formül kullanılarak testlerin yinelenmesi uygun görülmüştür. Buna göre sitrat konsantrasyonunu hesaplanması için  $C = (1,85 \times 10^{-3}) (100 - Hct) (Vkan)$  formülünde C: Tüpte bulunması gereken sitrat miktarı, Hct: Hematokrit, Vkan ise standart sitrat/kan oranı (1/9) ile eklenecek kan hacmidir. Eğer 1,8 mL'lik tüp kullanılıyorsa, volum 1,6 mL olmalıdır. Formüle göre hesaplanan sitrat miktarı üzerine toplam tüp hacmine ulaşana kadar kan eklenir. Sitratlı tüp 3-5 kez alt-üst edilir ve diğer koagülasyon test işlem basamakları aynen uygulanır. Sonucun raporlanması basamağında ise hem laboratuvar kayıtlarına hem de hasta raporuna hematokrit değerini içeren bir not eklenir ve ayarlanmış sitrat konsantrasyonu yazılır.

Olgumuzun hematokrit değeri %77 olduğu için tüp için bulunması gereken sitrat miktarı;

$C = 1,85 \times 10^{-3} \times (100 - 77) \times 1,6 = 0,068$  mL yani 68  $\mu$ L'dir. Tüpe 68  $\mu$ L sitrat konulup, üzerine tüpün 1,8 mL çizgisine kadar kan eklendi.

Ayrıca eşzamanlı olarak ayarlanmamış siratlı tüpe de kan örneği alındı. Her iki tüp de 2,500 g'de 15 dk. santrifüj edildi. Elde edilen plazma örneğinde PZ ve aPTZ testleri çalışıldı. Ayarlanmamış sitratlı tüp örneğinin sonuçları (PZ:50 sn, INR: 5,9 ve aPTZ: 41 sn) referans aralık dışında iken, ayarlanmış sitratlı numunede sonuçlar (PZ: 14 sn, INR:1,2 ve aPTZ: 28 sn) referans aralık içinde bulundu.

Bu sonuçlar sonucunda hastaya faktör eksikliği veya inhibitör varlığını düşündürecek ileri tanı ve tedavi uygulanmadı. Hastanın ek yakınmasının olma-

ması nedeni ile taburcu edilerek demir preparatı ve asetil salisilik asit kullanımına devam edildi.

## TARTIŞMA

Birçok preanalitik değişken rutin koagülasyon sonuçlarını etkileyebilir. Yüksek hemotokrite sahip kan örneklerinde sitrat konsantrasyonlarının ayarlanması, koagülasyon testlerinin doğruluğu için önemlidir.

Değişik hemotokrit seviyelerinin etkisini araştırmak için plazma aferez ve izole eritrositin kullanıldığı bir çalışmada, %3,8'lik sitratlı tüp kullanılmıştır. Buna göre diğer çalışmalara benzer şekilde hemotokrit değerinin artışı ile PZ ve aPTZ'nin arttığı tespit edilmiştir<sup>(5)</sup>.

Bazı çalışmalarda, yüksek hemotokrit değerlerine sahip örneklerde sitrat seviyelerinin yükselmesini simüle etmek için yetersiz doldurulmuş %3,2'lik ve %3,8'lik sitratlı tüp kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, hematokritin PZ ve aPTZ üzerine %3,8'lik sitratlı tüplerdeki beklenen etkinin çok daha fazla olduğunu gösterilmekle birlikte, her iki tüpte de anlamlı etki tespit edilmiştir<sup>(2-6)</sup>.

Marlar ve ark.<sup>(2)</sup> %3'lük sitrat konsantrasyonlarının koagülasyon parametrelerinin üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmalarında, hemotokrit değerleri %55 ile %72 arasında olan 28 kan örneğinin ayarlanmamış ve ayarlanmış sitrat konsantrasyonları arasında PZ ve aPTZ sonuçları için anlamlı fark saptanmıştır. Bu fark hemotokrit değeri arttıkça katlanarak artış göstermiştir. Bu değişimin nedeni primer olarak plazma miktarı üzerine sitratın dilüsyonel etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca ayarlanmış sitrat konsantrasyonlarında birçok koagülasyon testi (fibrinojen, faktör VIII ve protein C aktivitesi) için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Bu direkt yöntem ile yapılan çalışma sitrat miktarının ayarlanmasının gerektiğini göstermiştir.

Austin ve ark.'nın<sup>(11)</sup> %60 hematokrit düzeylerini simüle ettikleri çalışmada, ayarlanmış ve ayarlanmamış sitrat konsantrasyonuna sahip tüplerde PT ve aPTT değerlerinde fark bulunmamıştır. Gözlenen değişikliklerin klinik yönetim üzerinde bir etkisi yok-

tur. Daha da ilginç, 40 sonucun 27 PT ve 23 aPTT sonucunda beklenen uzamadan daha çok kısalma gözlenmiştir. %60 veya daha az hematokrit düzeyine sahip örneklerde sitrat konsantrasyonunda herhangi bir düzeltme gerekli olmadığı gösterilmiştir.

Hasan ve ark.<sup>(12)</sup> yaşa ve cinsiyete göre yüksek hematokritli hasta kanlarında yaptıkları çalışmada, ayarlanmış ve ayarlanmamış PT ve aPTT değerleri arasında farkın yüzdesini sırasıyla %16 ve %25 olarak bulmuşlar ve sitrat konsantrasyon ayarlama işleminden sonra değerlerin anlamlı ölçüde düştüğünü göstermişlerdir.

Benzer başka bir çalışmada, PT ve APTT için klinik olarak anlamlı bir fark olma olasılığı orta yüksek hematokrit (%55-%59,9) olan hastalara kıyasla çok yüksek hematokrit ( $\geq$ %60) olan hastalarda daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmaya göre hematokrit  $\geq$ %60 olan hastalar için sitrat konsantrasyonunun ayarlanması zorunlu olduğu vurgulanırken, %55-%59,9 hematokrit değerine sahip hastalar için düzeltilmiş PT ve aPTT vermek isteğe bağlı olduğu belirtilmiştir<sup>(13)</sup>.

Çalışmamızda, hemotokriti %77 olan VSD'li bir hastada ayarlanmamış sitratlı örnekte PZ: 50 sn ve aPTZ: 46 sn iken, ayarlanmış sitratlı örnekte PZ: 14 sn ve aPTZ: 28 sn olarak bulundu. Düzeltilmemiş sonuç nedeniyle tanı süreci etkilenmiş, gereksiz konsültasyon istemine neden olunmuştur. Bununla birlikte sonuçların, laboratuvara danışılması üzerine gerekli düzeltme yapılmıştır.

CLIA ve CAP, yüksek hemotokritli hastaların (>%55) sitrat konsantrasyonlarının ayarlanmasını önermektedir. Sitrat konsantrasyonlarının ayarlanması CLIA dokümanlarındaki bir normogram veya bir matematiksel formül kullanılarak yapılabilir. Her iki yöntem de yükselmiş hemotokrit değerleri için uygun sitrat konsantrasyonları sağlar. Bu uygulama ile hasta kliniği ile uyumsuz koagülasyon test sonuçları varlığında, daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilmiş olur. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar hastaya ait hemotokrit verisi olmaksızın sitrat ayarlanmasının gerekli olup olmadığını sorgulamışlardır<sup>(14)</sup>. Çünkü kan veya plazma miktarındaki değişiklikler reaksiyondaki koagülasyon için göz ardı edilebi-

lır. Ayrıca standart aPTZ reaktifindeki kalsiyum, reaksiyondaki plazmanın pıhtılaşması için çok fazla miktarda bulunmaktadır. Kan hacminin ayarlanması özellikle heparinize hastalarda aPTZ değerlerini etkilediği gsterilmiştir. Son olarak ttipun aılması ve enjektörden kan aktarımı sırasında biyolojik tehlikeye maruziyet riski olduğu belirtilmiştir <sup>(15)</sup>.

Genel olarak, hataların %9-15'i, tanısıl hata kaynaklı olup, hasta bakımı üzerine etkisinin anlamlı olduğu tahmin edilmektedir <sup>(16)</sup>. Bu nedenle klinik ile uyumsuz sonuçlar çıktığında klinisyenlerin dışında laboratuvar uzmanlarından da konsültasyon istenmesi ve hasta değerlendirmesinin birlikte yapılması tanısıl hataların önlenmesinde yarar sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Favaloro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical Variables in Coagulation Testing Associated With Diagnostic Errors in Hemostasis. *Lab Med* 2012;43:1-10. <http://dx.doi.org/10.1309/LM749BQETKYPYPVM>
2. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol* 2006;126:400-405. <http://dx.doi.org/10.1309/RRQKT2JEYV33D19D>
3. Reneke J, Ezzell J, Leslie S, Ng VL, Gottfried EL. Prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time due to under-filled specimen tubes with 109 mmol/L (3.2%) citrate anticoagulant. *Am J Clin Pathol* 1998;109:754-757.
4. Koepke JA, Rodgers JL, Ollivier MJ. Pre-instrumental variables in coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1975;64:591-596.
5. Pai SH, Michalaros K. Effect of sample volume on coagulation tests. *Lab Med* 1990;6:371-373.
6. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1997;107:105-110.
7. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362-372. <http://dx.doi.org/10.1160/th05-01-0047>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Collection, Handling, Transport, and Storage for Hemostasis Quick Guide. CLSI document H21-A5 (Quick Guide). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA: Pennsylvania, USA, 2010.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. One Stage Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) Test. CLSI document H47-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA: Pennsylvania, USA, 2001.
10. College of American Pathologists. Hematology-Coagulation Checklist. CAP website. July, 2003.
11. Austin M, Ferrell C, Reyes M. Do elevated hematocrits prolong the PT/aPTT? *Clin Lab Sci* 2013;26:89-94.
12. Hasan M, Zafar L, Khalid N. Effect of trisodium citrate adjustment on prothrombin time and activated partial thromboplastin time in patients having high haematocrit. *Haematology Watch* 2013;5(1).
13. Choccalingam C, Jeyachandran VA, Narayanan SA, Reddy GM-M. Effect of Adjusted and Non-Adjusted Citrate Concentrations on Coagulation Test Results in Patients With High Hematocrit Values\*Breaking the Unproven Leap of Faith. *Journal of Coagulation Disorders* 2012;2(1).
14. Midyett R. Under the blue top: coags, corrections, and "crits." *MLO Med Lab Obs* 2005;37:20-22.
15. Bush V. Reasoning and requirements. MLO October 2005; 6. Available from: <http://www.mlo-online.com/articles/200510/1005letters.pdf>.
16. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:750-759. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2006.123>