

Suhu dan Lama Penyimpanan Plasma Sitrat Berdampak Terhadap *Activated Partial Thromboplastin Time*

Agita Fortuna Septa Ningsih

Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya, Surabaya, Indonesia; agita.fortuna09@gmail.com

Anik Handayati

Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya, Surabaya, Indonesia; anik_handayati@yahoo.com (koresponden)

Syamsul Arifin

Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Surabaya, Surabaya, Indonesia; syarifin61@gmail.com

ABSTRACT

Prothrombin Time (PT) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) examinations are routine coagulation examination parameters that are useful for determining the ability of the blood clotting mechanism in the body. In PT and aPTT examinations, the pre-analytical stage is very important to obtain valid examination results including in terms of temperature and duration of sample storage. The purpose of this study was to analyze the effect of temperature and duration of citrate plasma sample storage on PT and aPTT examination results. This study was conducted using ten blood samples from normal individuals. The samples studied were citrate plasma stored at refrigerator and freezer temperatures for 24 hours and 48 hours, then the results were compared with direct examination to see the effect of temperature and storage duration on PT and aPTT examinations. The results of the analysis showed that storing citrate plasma at refrigerator and freezer temperatures for 24 hours and 48 hours did not significantly affect PT examinations and significantly affected aPTT examinations. The aPTT value extended by about 3 to 4 seconds after the sample was stored for 24 hours and 48 hours at refrigerator temperature. Meanwhile, in freezer temperature storage, the aPTT value extends about 1 to 2 seconds after 24 hours and 48 hours. This study concluded that temperature and duration of citrate plasma storage affect the results of aPTT examination.

Keywords: *prothrombin time; activated partial thromboplastin time; coagulation examination; temperature; storage duration*

ABSTRAK

Pemeriksaan *Prothrombin Time (PT)* dan *activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)* merupakan parameter pemeriksaan koagulasi rutin yang berguna untuk mengetahui kemampuan mekanisme pembekuan darah dalam tubuh. Pada pemeriksaan PT dan aPTT, tahap pre-analitik menjadi sangat penting untuk mendapat hasil pemeriksaan yang valid termasuk dalam hal suhu dan lama waktu penyimpanan sampel. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis pengaruh suhu dan lama penyimpanan sampel plasma sitrat terhadap hasil pemeriksaan PT dan aPTT. Penelitian ini dilakukan menggunakan sepuluh sampel darah dari individu normal. Sampel yang diteliti adalah plasma sitrat yang disimpan pada suhu *refrigerator* dan suhu *freezer* selama 24 jam dan 48 jam kemudian hasilnya dibandingkan dengan pemeriksaan langsung untuk melihat pengaruh suhu dan waktu simpan terhadap pemeriksaan PT dan aPTT. Hasilnya analisis menunjukkan bahwa penyimpanan plasma sitrat pada suhu *refrigerator* dan *freezer* selama 24 jam dan 48 jam tidak berpengaruh terhadap pemeriksaan PT secara signifikan dan berpengaruh signifikan pada pemeriksaan aPTT. Nilai aPTT memanjang sekitar 3 sampai 4 detik setelah sampel disimpan selama 24 jam dan 48 jam pada suhu *refrigerator*. Sedangkan pada penyimpanan suhu *freezer*, nilai aPTT memanjang sekitar 1 sampai 2 detik setelah 24 jam dan 48 jam. Penelitian ini menyimpulkan bahwa suhu dan lama penyimpanan plasma sitrat berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan aPTT.

Kata kunci: *prothrombin time; activated partial thromboplastin time; pemeriksaan koagulasi; suhu; waktu penyimpanan*

PENDAHULUAN

Kualitas hasil laboratorium tidak terlepas dari tahapan-tahapan yang saling terkait yaitu tahapan pra-analitik, analitik, dan pasca-analitik. Dalam hal ini, langkah pra-analitik menjadi sangat penting karena merupakan tahapan paling awal yang menentukan keberhasilan suatu pemeriksaan. Tahapan pra-analitik memiliki peluang kesalahan paling besar dibanding tahapan lainnya.⁽¹⁾ tidak terkecuali pada pemeriksaan koagulasi khususnya pemeriksaan *Prothrombin Time (PT)* dan *activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)*. Dua para meter pemeriksaan ini berfungsi untuk mengetahui kemampuan mekanisme hemostasis pada tubuh seseorang.

Pemeriksaan PT dan aPTT tidak terlepas dari timbulnya kesalahan-kesalahan pada tahap pra-analitik termasuk pada proses transportasi, preparasi, dan penyimpanan sampel yang dapat mempengaruhi komponen-komponen dalam sampel dan berdampak pada hasil pemeriksaan.⁽²⁾ Pemeriksaan PT memiliki dua tujuan yaitu untuk mengetahui adanya kelainan pada jalur ekstrinsik dan jalur bersama pada sistim koagulasi yakni fibrinogen, prothrombin, faktor V, VII, atau X serta untuk memantau terapi antikoagulan oral.⁽³⁾ Sedangkan pemeriksaan aPTT berguna untuk mengetahui adanya kelainan bawaan atau defisiensi faktor koagulasi pada jalur instrinsik yakni faktor VIII, IX, XI, XII, prekalkrein, *high-molecular-weight kininogen (HMWK)* dan komponen-komponen jalur bersama (fibrinogen, prothrombin, faktor V dan X. Selain itu, pemeriksaan aPTT dapat digunakan untuk memantau terapi heparin.⁽⁴⁾

Berkaitan dengan faktor-faktor pra-analitik, salah satu poin utama yang penting untuk diteliti adalah faktor penyimpanan sampel untuk pemeriksaan koagulasi khususnya pemeriksaan PT dan aPTT. Suhu dan lama waktu penyimpanan sampel dapat memengaruhi pemeriksaan PT dan aPTT sehingga hasil yang didapat bukan nilai sebenarnya. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* menganjurkan agar pemeriksaan PT dan aPTT segera dikerjakan dalam 1 jam setelah pengambilan darah. Apabila ditunda, pemeriksaan PT sebaiknya diperiksa

tidak lebih dari 24 jam dan tidak lebih dari 4 jam untuk pemeriksaan aPTT pada suhu ruang.⁽⁵⁾ Namun, ada kalanya pemeriksaan harus ditunda karena berbagai macam faktor atau diperlukan penyimpanan sampel untuk penggunaan dikemudian hari.

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dari itu perlu diperhatikan mengenai cara penyimpanan sampel yang benar. Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian dengan tujuan untuk menguji adanya pengaruh penyimpanan sampel plasma sitrat yang pada suhu refrigerator (2-8 °C) maupun pada suhu freezer (-20 °C) dan dalam jangka waktu tertentu yaitu selama 24 jam dan 48 jam.

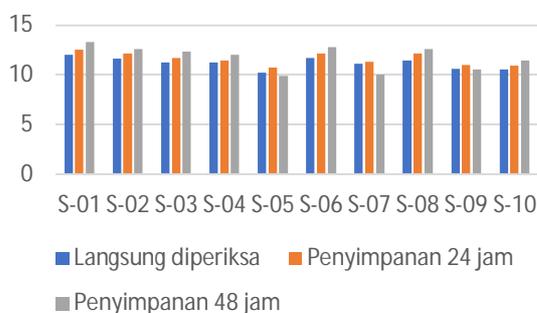
METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik eksperimental yang dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Haji Surabaya, pada bulan April 2022. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sepuluh sampel plasma sitrat yang diambil secara acak dari pasien di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Haji Surabaya yang menjalani pemeriksaan faal hemostasis PT dan aPTT.

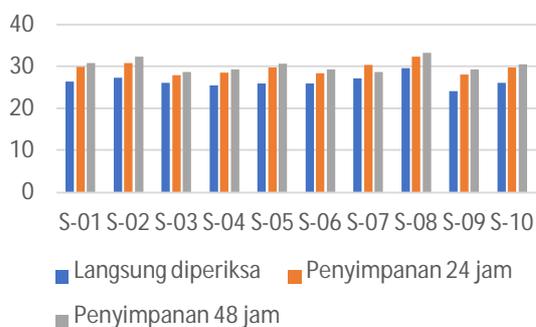
Ada dua variabel bebas yang diukur yaitu: 1) suhu penyimpanan sampel plasma sitrat yang terdiri atas dua kategori yakni suhu *refrigerator* (2-8 °C) dan suhu *freezer* (-20 °C); dan 2) lama penyimpanan plasma sitrat yang terdiri atas dua kategori yakni 24 jam dan 48 jam. Variabel terikat adalah hasil pemeriksaan PT dan aPTT, yang dilakukan menggunakan alat pemeriksaan koagulasi otomatis *Sysmex CA-600*. Jadi, data yang dikumpulkan merupakan data primer dari hasil pemeriksaan PT dan aPTT dengan sampel plasma sitrat segar. Plasma sitrat didapat dari darah utuh dengan antikoagulan natrium sitrat 3,2% yang disentrifugasi pada kecepatan 1500 g atau 3000 rpm selama ±10 menit.⁽⁶⁾ Kemudian dari plasma sitrat ini diukur nilai PT dan aPTT yang digunakan sebagai perbandingan. Selanjutnya, plasma dari setiap sampel dibagi ke dalam empat tabung 1,5 mL. Tabung disimpan pada suhu *refrigerator* dan suhu *freezer* dengan waktu simpan selama 24 jam dan 48 jam. Setelah masa penyimpanan tersebut, dilakukan pemeriksaan PT dan aPTT kembali dan hasil yang didapat dibandingkan dengan nilai PT dan aPTT dari plasma sitrat yang langsung diperiksa. Adanya pengaruh waktu dan suhu penyimpanan plasma sitrat terhadap pemeriksaan PT dan PTT dapat diketahui dengan pengolahan data secara statistik menggunakan bantuan aplikasi IBM Statistics SPSS 23.

HASIL

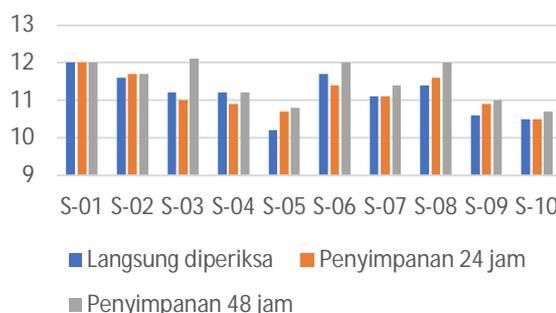
Sepuluh sampel yang diuji pada pemeriksaan secara langsung tanpa penyimpanan memiliki nilai PT dan aPTT yang normal. Setelah diberi perlakuan, hasil pemeriksaan PT adalah bervariasi (Gambar 1 dan Gambar 2). Pada penyimpanan selama 24 jam pada suhu *refrigerator* PTT memanjang dan untuk penyimpanan selama 48 jam sebanyak 70% sampel memiliki nilai memanjang. Pada penyimpanan suhu *refrigerator* selama 48 jam, terdapat sampel dengan hasil memendek dengan nilai di batas bawah nilai normal yakni 9,9 dibanding nilai kontrolnya. Sedangkan, pada penyimpanan suhu *freezer* (48 jam) semua sampel memiliki hasil PT memanjang dibandingkan dengan kontrol dan juga masih dalam batas nilai normal. Begitu pula dengan penyimpanan pada suhu *freezer* selama 24 jam, 40% sampel mengalami pemanjangan, 30% sampel nilainya memendek, dan 30% sisanya nilai PT tetap. Hasil pemeriksaan PT setelah perlakuan sebagian besar masih dalam rentang nilai normal yakni antara 10-13 detik.



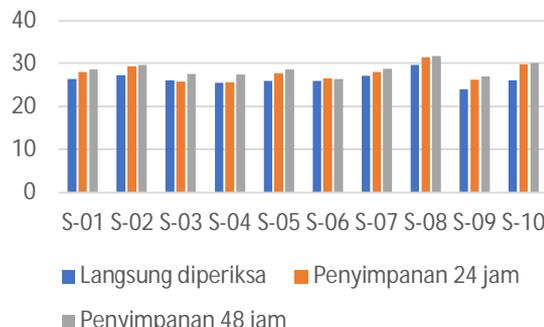
Gambar 1. Hasil pemeriksaan PT dengan penyimpanan plasma suhu *refrigerator*



Gambar 3. Hasil pemeriksaan aPTT dengan penyimpanan plasma suhu *refrigerator*



Gambar 2. Hasil pemeriksaan PT dengan penyimpanan plasma suhu *freezer*



Gambar 3. Hasil pemeriksaan aPTT dengan penyimpanan plasma suhu *freezer*

Tabel 1. Analisis statistik pada pemeriksaan PT

	0 jam	Suhu <i>refrigerator</i>		Suhu <i>freezer</i>	
		24 jam	48 jam	24 jam	48 jam
Mean	11,1	11,6	11,7	11,2	11,5
SD	0,6	0,6	1,2	0,4	0,5
CV (%)	5,1	5,3	4,3	10,4	4,7
Nilai p		0,234		0,302	

Tabel 2. Analisis statistik pada pemeriksaan aPTT

	0 jam	Suhu <i>refrigerator</i>		Suhu <i>freezer</i>	
		24 jam	48 jam	24 jam	48 jam
Mean	26,4	29,5	30,2	27,8	28,5
SD	1,4	1,4	1,5	1,9	1,6
CV (%)	5,5	4,7	6,9	5,1	5,6
P value		0,000		0,016	

Lain halnya dengan pemeriksaan aPTT yang dapat dilihat pada Gambar 3 dan Gambar 4. Pada penyimpanan suhu *refrigerator*, baik selama 24 jam maupun 48 jam semua sampel mengalami pemanjangan nilai aPTT. Begitu juga pada penyimpanan suhu *freezer* selama 48 jam. Sedangkan pada penyimpanan suhu *freezer* selama 24 jam sebagian besar memanjang, namun terdapat satu sampel dengan nilai memendek. Rerata selisih nilai aPTT antara sebelum dan setelah perlakuan lebih besar dibandingkan dengan pemeriksaan PT. Pada pemeriksaan aPTT perbedaan nilai terlihat cukup jelas antar kelompok perlakuan.

Rerata hasil pemeriksaan PT dan aPTT dengan plasma sitrat yang telah disimpan nilainya lebih panjang dibanding dengan hasil dari sampel yang langsung diperiksa. Standar deviasi (SD) dari kedua parameter pemeriksaan tersebut selisihnya juga tidak terlalu jauh antar kelompok perlakuan. Rerata nilai SD pada pemeriksaan PT lebih rendah dibanding pada pemeriksaan aPTT. Persentase koefisien variasi pada pemeriksaan PT yang terendah ada pada penyimpanan plasma sitrat selama 48 jam pada suhu *refrigerator* dan yang tertinggi pada penyimpanan 24 jam suhu *freezer*. Sedangkan pada pemeriksaan aPTT, CV terendah ada pada penyimpanan plasma sitrat selama 24 jam dan yang tertinggi pada penyimpanan selama 4 jam suhu *refrigerator*.

Pada hasil pengujian statistik untuk melihat adanya pengaruh penyimpanan plasma sitrat baik pada penyimpanan suhu *refrigerator* maupun suhu *freezer* selama 24 jam dan 48 jam terhadap pemeriksaan PT menghasilkan nilai $p > 0,05$ yang menandakan bahwa tidak ada pengaruh. Hal ini berkebalikan dengan hasil uji statistik terhadap pemeriksaan aPTT dengan nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan adanya pengaruh. Pada uji statistik lanjutan untuk mengetahui kelompok perlakuan mana yang memengaruhi pemeriksaan aPTT, diketahui bahwa ada perbedaan nilai antara plasma sitrat yang langsung diperiksa dengan plasma sitrat yang disimpan selama 24 jam dan 48 jam pada suhu *refrigerator*. Sedangkan untuk suhu *freezer*, penyimpanan selama 24 jam tidak memiliki perbedaan nilai dengan hasil dari plasma sitrat yang langsung diperiksa dan pada penyimpanan selama 48 jam terdapat perbedaan.

Tabel 3. Hasil analisis perbedaan nilai hasil pemeriksaan aPTT antar perlakuan

Suhu penyimpanan	Waktu penyimpanan	Nilai p
Suhu <i>refrigerator</i> (2-8 °C)	Langsung diperiksa dan penyimpanan 24 jam	0,000
	Langsung diperiksa dan penyimpanan 48 jam	0,001
Suhu <i>freezer</i> (-20 °C)	Langsung diperiksa dan penyimpanan 24 jam	0,082
	Langsung diperiksa dan penyimpanan 48 jam	0,004

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diketahui bahwa plasma sitrat yang disimpan pada suhu *refrigerator* dalam 24 jam dan 48 tak memengaruhi hasil pemeriksaan PT. Sedangkan, suhu dan waktu simpan memengaruhi hasil pemeriksaan aPTT. Jika dilihat pada tabel perbandingan hasil antara pemeriksaan PT dan aPTT menggunakan plasma segar dengan plasma yang telah disimpan, hasil pemeriksaan menunjukkan bahwa pada penyimpanan selama 24 jam maupun 48 jam, sebagian besar adalah baik. Namun, nilai yang memanjang tersebut tidak melebihi batas nilai normal dan selisih dari nilai kontrol hanya sepersekian detik. Hal ini menunjukkan bahwa sampel plasma sitrat masih cukup stabil digunakan untuk pemeriksaan PT bila terjadi penundaan waktu sampai 48 jam dengan penyimpanan di suhu *refrigerator* atau suhu *freezer*. Namun, tidak dengan pemeriksaan aPTT, karena meskipun selisih nilainya hanya beberapa detik tetapi hal ini berpengaruh secara signifikan. Hasil penelitian ini sejalan studi sebelumnya yang melaporkan bahwa plasma sitrat yang disimpan pada suhu *refrigerator* (2-8 °C) aman digunakan untuk pemeriksaan PT sampai 24 jam.^(7,8) Sedangkan pemeriksaan aPTT dapat diterima pada penundaan pemeriksaan sampai 4 jam saja dengan penyimpanan suhu 2-8 °C.^(7,9,10) Hasil sedikit berbeda dilaporkan oleh Feng *et al.* bahwa sampel cukup stabil untuk pemeriksaan aPTT pada penyimpanan hingga 12 jam pada suhu 4 °C.⁽¹¹⁾ Sementara itu, Rimac & Coen melaporkan bahwa hasil pemeriksaan aPTT masih dapat diterima setelah 24 jam penyimpanan suhu 4 °C dengan sampel masih berada dalam tabung vakum.⁽¹²⁾

Pada plasma sitrat yang disimpan pada suhu *freezer* (-20 °C), pemanjangan nilai PT tidak signifikan. Berdasarkan uji statistik tidak terdapat pengaruh waktu penyimpanan pada suhu *freezer* terhadap pemeriksaan PT, yang berkebalikan dengan pemeriksaan aPTT yang terdapat pengaruh baik pada penyimpanan 24 jam maupun 48 jam. Berdasarkan pedoman CLSI, penyimpanan plasma sitrat pada suhu -20 °C dapat diterima untuk sampel yang akan diperiksa dalam 2 minggu dengan diikuti pemantauan suhu secara rutin dan teknik pengumpulan sampel yang benar.⁽⁵⁾ Foshat *et al.* melaporkan bahwa sampel untuk pemeriksaan PT dapat disimpan sampai 2 minggu pada suhu -20 °C tanpa memengaruhi interpretasi klinis dan untuk pemeriksaan aPTT memanjang tetapi tidak berbeda signifikan pada penyimpanan suhu -20 °C hingga 24 jam.⁽¹³⁾ Namun, pada hasil penelitian lain disebutkan bahwa nilai PT dari plasma sitrat beku yang disimpan pada suhu -20 °C atau -70 °C selama 1, 2, 3 atau 4 bulan memanjang hingga lebih dari 10%.⁽¹⁴⁾ Nilai aPTT memanjang setelah penyimpanan selama 1 minggu pada suhu -20 °C.⁽¹⁵⁻²⁰⁾ Dalam uji statistik lanjutan tampak bahwa waktu penyimpanan selama 48 jam memengaruhi nilai aPTT, yakni berbeda antara nilai aPTT dari plasma sitrat yang langsung diperiksa dengan plasma sitrat yang disimpan selama 48 jam.

Plasma sitrat lebih stabil jika disimpan dalam keadaan beku pada suhu -20 °C bila dibandingkan dengan suhu *refrigerator*. Hal ini dapat diperhatikan dari perbandingan antara selisih nilai kontrol dengan nilai PT dan aPTT setelah disimpan pada suhu *refrigerator* dan suhu *freezer*. Dalam penyimpanan selama 24 jam pada suhu *refrigerator*, rerata selisih dengan nilai kontrol adalah 0,4 detik untuk PT dan 3,1 detik untuk aPTT. Sedangkan

jika dibandingkan dengan penyimpanan suhu *freezer* rerata selisih untuk PT dan PTT adalah 0,2 detik dan 1,5 detik. Dalam penyimpanan selama 48 jam pada suhu *freezer* selisih dengan nilai kontrol lebih kecil dibandingkan dengan penyimpanan pada suhu *refrigerator*.

Penundaan pemeriksaan yang cukup lama serta perlakuan *freeze-thaw* dapat memengaruhi nilai PT karena faktor VII memiliki waktu paruh yang pendek, serta sifat protein pembekuan yang sangat labil sehingga dapat terdegradasi pada durasi penyimpanan yang lama dan menyebabkan pemanjangan nilai saat dilakukan pemeriksaan PT. Sedangkan pada nilai PT yang memendek dapat disebabkan karena faktor VII secara khusus sensitif pada aktivasi suhu dingin (*cold activation*) di samping kondisi klinis pasien. Tidak berbeda dengan pemeriksaan aPTT, bila terjadi penundaan pemeriksaan maka akan memengaruhi hasil karena faktor V dan VIII sifatnya sangat labil. Hasil pemeriksaan aPTT yang memanjang setelah proses penyimpanan plasma sitrat dapat⁽⁴⁾ disebabkan oleh faktor Von Willebrand yang terdegradasi sehingga faktor VIII menurun dan menyebabkan hasil memanjang.⁽¹²⁾ Selain itu, kondisi klinis pasien juga harus tetap diperhatikan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan bahwa suhu dan lama penyimpanan plasma sitrat berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan aPTT. Maka dari itu, untuk menghindari ketidaktepatan hasil pemeriksaan akibat kesalahan pra-analitik sebaiknya pemeriksaan PT dan PTT segera dikerjakan setelah pengumpulan sampel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Giménez-Marín A, Rivas-Ruiz F, Pérez-Hidalgo Mdel M, Molina-Mendoza P. Pre-analytical errors management in the clinical laboratory: a five-year study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24(2):248-57.
2. Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: Guidance for the clinical laboratories. *Thromb J*. 2016;14(1):1-14.
3. Bennett ST, Rodgers GM, Lehman CM. Hemostasis screening assays. *Laboratory Hemostasis*. 2015;8(2):69-81.
4. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep;58(5):515-23.
5. Capoor MN, Stonemetz JL, Baird JC, Ahmed FS, Awan A, Birkenmaier C, Inchiosa MA Jr, Magid SK, McGoldrick KA, Molmenti E, Naqvi S, Parker SD, Pothula SM, Shander A, Steen RG, Urban MK, Wall J, Fischetti VA. Prothrombin time and activated partial thromboplastin time testing: A comparative effectiveness study in a million-patient sample. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8):e0133317.
6. Lippi G, Salvagno G, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):565-75.
7. Geelani S, Wani GS, Khan SP, Qadri SM, Rasool J, Quadri SS. Effect of storage time on prothrombin time and activated partial thromboplastin time: study at a tertiary care center in Kashmir valley. *Int J Sci Reports*. 2018;4(7):182.
8. Patil P, Sehgal T, Goswami P, Gaur M, Khan M, Pandey S, Datta SK. Assessment of Stability of Prothrombin Time, International Normalized Ratio, and Activated Partial Thromboplastin Time Under Different Storage Conditions in Human Plasma. *Cureus*. 2022 Jan 15;14(1):e21268.
9. Toulon P, Metge S, Hangard M, Zwahlen S, Piaulenne S, Besson V. Impact of different storage times at room temperature of unspun citrated blood samples on routine coagulation tests results. Results of a bicenter study and review of the literature. *Int J Lab Hematol*. 2017 Oct;39(5):458-468.
10. Denessen EJS, Jeurissen MLJ, Pereboom RMTA, Verhezen PWM, Henskens YMC. Determining the maximal storage time of centrifuged citrated samples for performing add-on routine coagulation tests. *Thromb Res*. 2020;196(July):54-62.
11. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep*. 2014;4:6-10.
12. Rimac V, Coen Herak D. Is it acceptable to use coagulation plasma samples stored at room temperature and 4°C for 24 hours for additional prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin, and D-dimer testing? *Int J Lab Hematol*. 2017;39(5):475-81.
13. Foshat M, Bates S, Russo W, Huerta A, Albright K, Giddings K, et al. Effect of freezing plasma at -20°C for 2 weeks on prothrombin time, activated partial thromboplastin time, dilute Russell viper venom time, activated protein c resistance, and d-dimer levels. *Clin Appl Thromb*. 2015;21(1):41-7.
14. Quirke W, Toomey S, Sheikhi A. The stability of 'add-on' coagulation assays in refrigerated citrated plasma stored on a packed cellular fraction. *Int J Lab Hematol*. 2021 Aug;43(4):779-785.
15. Bachler M, Niederwanger C, Hell T, Höfer J, Gerstmeyr D, Schenk B, Treml B, Fries D. Influence of factor XII deficiency on activated partial thromboplastin time (aPTT) in critically ill patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2019 Oct;48(3):466-474.
16. Tan CW, Cheen MHH, Wong WH, Wu IQ, Chua BLW, Ahamedulla SH, Lee LH, Ng HJ. Elevated activated partial thromboplastin time-based clot waveform analysis markers have strong positive association with acute venous thromboembolism. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019 Jun 15;29(2):020710.
17. Zhao Y, Feng G, Zhang J, Gong R, Cai C, Feng L. Effects of preanalytical frozen storage time and temperature on screening coagulation tests and factors VIII and IX activity. *Sci Rep*. 2017;7(1):12179.
18. Frydrysiak M, Pachniak P, Krysicka A, Moczulski D. Patient with lupus anticoagulant caused aPTT prolongation corrected with prednisolone treatment and later anticoagulation treatment due to chronic atrial fibrillation. *Clin Case Rep*. 2023 Jun 7;11(6):e7284.
19. Barbosa ACN, Montalvão SAL, Barbosa KGN, Colella MP, Annichino-Bizzacchi JM, Ozelo MC, De Paula EV. Prolonged APTT of unknown etiology: A systematic evaluation of causes and laboratory resource use in an outpatient hemostasis academic unit. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Sep 8;3(4):749-757.
20. Parihar R, McKenna M. Clinician's Corner: 9-month old with a coagulopathy. *Paediatr Child Health*. 2017 Oct;22(7):367-368. doi: 10.1093/pch/pxx140. Epub 2017 Sep 25. PMID: 29479249; PMCID: PMC5804696.