

# Rotasyonel Tromboelastografi ile NATEG Testinin Sağlıklı Grupta Referans Aralığı Çalışması

## Reference Interval Study of Rotational Thromboelastography and NATEG Test in a Healthy Group

Dr. Nilgün TEKKEŞİN,<sup>a</sup>  
Dr. Cumhur KILINÇ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Biyokimya Kliniği,  
Memorial Hastanesi, İstanbul  
<sup>b</sup>Biyokimya AD,  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 17.04.2011

*Bu çalışma VI. ulusal Klinik Biyokimya  
Kongresi (27-30 Nisan, 2006 Antalya)'nde  
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Nilgün TEKKEŞİN  
Memorial Hastanesi,  
Biyokimya Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
niltek@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Konvansiyonel yöntemin bir ileri modeli olarak ayırıcı tanıda kullanılan rotasyonel tromboelastografinin (ROTEG) bir testi olan NATEG (non-aktif tromboelastografi) ile hemostazın genel bir değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Henüz bir referans aralığı çalışması yapılmamış olan NATEG'in prognostik değerinin bilinmesi yanında testin çalışma esnasında herhangi bir reaktif tüketmemesi, bu nedenle de maliyetinin düşük olması karşısında bu teste ait bir referans aralığının belirlenmesine yönelik bir gereklilik oluşmuştur. Bu doğrultuda kendi popülasyonumuzda referans değerlerini inceledik, üretici firmanın sundukları değerlerle karşılaştırdık ve cinsiyete göre dağılımlarını değerlendirdik. **Gereç ve Yöntemler:** Ölçüm için 300 adet sitratlı kan ile çalışılan standardize ROTEG tekniği kullanıldı. Ölçülen parametreler arasında pıhtılaşma zamanı (CT), pıhtı oluşum zamanı (CFT) ve maksimum pıhtı sertliği (MCF) yer aldı. **Bulgular:** Referans aralıkları CT için 256-767 sn, CFT için 58-285 sn ve MCF için 49-73 mm bulundu. Buna göre, yaşları 20 ile 37 arasında değişen 300 numune için %97.5 güven aralığında hesaplanan değerler, üretici firmanın sunduğu değerlerden MCF hariç anlamlı farklılık gösterdi ( $p < 0.001$ ). Her iki cinsiyet karşılaştırıldığında yine MCF hariç NATEG parametrelerinde istatistiksel olarak belirgin farklılık izlendi ( $p < 0.001$ ). **Sonuç:** Üretici firma tarafından sunulan ve sitratlı plazmadan çalışılan NATEG parametrelerine ait referans değerleri, her popülasyonda kullanıma uygun olmayabilir. Önerimiz, klinik veya araştırma amaçlı ROTEG kullanan merkezlerin seçilen hedef popülasyonda referans aralığı belirlemesidir. Her ROTEG sistemi kuruluşunda referans aralığı tayinine gitmek pratikte çok mümkün olamasa da, NATEG testinin herhangi bir maliyet gerektirmeden çalışabilmesi kullanımında daha etkin olmasını sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** Referans değerleri; tromboelastografi; protrombin zamanı;  
kısmi tromboplastin zamanı

**ABSTRACT Objective:** A general assessment of hemostasis may be done with NATEG (non-active thromboelastography) that is a test of rotational thromboelastography (ROTEG) used in differential diagnosis as an advanced model of the conventional method. Determination of a reference interval was needed since the prognostic value of NATEG is known and a reference interval study had not been conducted yet although the test does not consume a reactant and thus has a low cost. Therefore we analysed the reference values in our population, compared them with the values presented by the manufacturer and analyzed their distribution according to gender. **Material and Methods:** For measurements, standardized ROTEG technique was employed using 300 citrated blood samples. Clotting time (CT), clot formation time (CFT) and maximum clot firmness (MCF) were the measured parameters. **Results:** Reference intervals were found as 256-767 sec for CT, 58-285 sec for CFT and 49-73 mm for MCF. According to our results, values for 300 samples aged between 20-37 years, calculated in 97.5% confidence interval differed significantly from the values presented by the manufacturer except for MCF ( $p < 0.001$ ). When the genders were compared, a statistically significant difference was seen in NATEG parameters except for MCF ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Reference values of NATEG parameters presented by the manufacturer and studied from citrated plasma may not be appropriate for using in every population. We recommend that centers that use ROTEG for research or clinical purposes should determine a reference interval for the selected target population. Although determination of a reference interval at every ROTEG system establishment is not always practical, the ability of NATEG test to be studied without a cost enables its use in a more effective fashion.

**Key Words:** Reference values; thromboelastography; prothrombin time;  
partial thromboplastin time

doi.10.5336/medsci.2010-20290

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(6):1385-91

**K**oagülasyon bozukluğunun gerçek doğasını anlayabilmek, özellikle akut kanama ile seyreden durumların tedavisinin seçiminde çok önemlidir. Prof. Hartert tarafından 1948'de geliştirilen klasik tromboelastografi (TEG), pıhtı oluşumu (trombosit ve fibrin) esnasında pıhtı sertliğinin ve daha sonra çözünmesinin sürekli-grafik halinde gösterimine dayalı bir yöntemdir.<sup>1</sup> Oysa ki, trombosit sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) veya fibrinojen gibi testler pıhtılaşma kaskadında son aşamayı tespit etmeye yönelik olup genel süreci takip etmede yetersiz kalmaktadırlar.<sup>2</sup> ROTEG® Tam Kan Hemostaz Sistemi, klasik TEG yöntemlerinin geliştirilmiş şekli olan rotasyon trombelastografisine dayalı bir sistemdir. Rotasyonel TEG uygulaması konvansiyonel TEG'ye göre hem daha hızlı, hem de daha güvenilir sonuç verir.<sup>3</sup> Ayrıca pratik kullanımını daha basittir. Konvansiyonel TEG'nin aksine ölçüm esnasında küvet hareket etmez, hareketli olan pin'dir. Böylece ölçüm esnasında sistem dış etkenlerden en az düzeyde etkilenir. Kullanıcıya tanı ve ayırıcı tanıda ileri düzeyde bilgi sağlar.<sup>3</sup> ROTEG, primer hemostaz ve aspirin etkisi hariç pıhtının oluşumu esnasında yer alan birçok patolojik duruma karşı hassastır.<sup>3</sup> Aynı zamanda kardiyopulmuner by-pass ve karaciğer cerrahisinde,<sup>4</sup> çok yaygın olarak kullanılsa da ameliyat alanı dışında özellikle de travma ile indüklenen koagülapatinin yönetilmesi hususunda kullanımına ilgi giderek artmaktadır.<sup>5,6</sup> NATEG (klasik non-aktif TEG), tromboelastografinin geleneksel bir testidir. Kullanım alanı genel pıhtılaşma sürecinin taranması ve tedavinin takibidir. NATEG ile ortamdaki antikoagülanların veya inhibitörlerin, yetmezliklerin, trombositopeninin, dilüsyon etkilerinin ve polimerizasyon bozukluklarının varlığı tespit edilebilir.<sup>5</sup>

ROTEG'in klinik alanda ana sistemlerden biri olarak yaygın kullanılamamasının bir dizi nedeni vardır.<sup>7-9</sup> Bunlardan biri de diğer yöntemlere kıyasla manuel sürece daha yoğun dayalı olmasıdır ki, bu da birçok laboratuvar birimleri tarafından yapılan kritiklerin başında gelir.<sup>10-17</sup> ROTEG'in olağanüstü çok yönlülüğü, taze tam kanın, sitratlı kanın, trombositten fakir veya zengin plazmanın doku

faktörleri veya temas proteinleri gibi başlatıcılar eşliğinde analiz edilmesini mümkün kılar. Ancak bu çok yönlülük, ROTEG' in farklı şekillerde kullanılmasına ve her bir parametresinin ölçümünde standartların ve referans değerlerinin belirlenmesinde zorluklar doğurur.

Her ne kadar ROTEG, kardiyak cerrahisi ve karaciğer transplantında klinik pratiğe girmiş olsa da normal standart değerler kullanılmak yerine hastanın preoperatif bazal değerlerinin bilinmesi daha tercih edilen bir durumdur.<sup>5</sup> Ancak böyle bir model, travma gibi diğer farklı kullanımlar için etkili olamaz, maliyeti daha da arttırır.

Henüz üretici firmanın öngördüğü dışında kullanıcılar tarafından NATEG için tespit edilmiş bir referans aralığı mevcut değildir. Özellikle travma ile gelen hastalarda bu testin efektif kullanımının faydalarından yararlanmak üzere çalışmalarımıza başladık. Özel koagülasyon testlerinde referans çalışması yapılırken her ne kadar Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) tarafından minimum 30-40 arasında test sayısı önerilse de biz bunun yaklaşık 10 katı kadar fazla numune sayısı kullanmayı tercih ettik.<sup>18</sup> Amacımız, seçili hastaların antikoagülanlı kan örneklerini toplayarak ROTEG sistemi ile NATEG testini çalışarak referans aralığını belirlemek, üretici firmanın sundukları değerlerle karşılaştırmak, değerlerin cinsiyete göre dağılımlarını değerlendirmek ve böylelikle çok düşük bir maliyet ile pıhtılaşma süreci ve tedavisi hakkında ön incelemeyi görebilmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

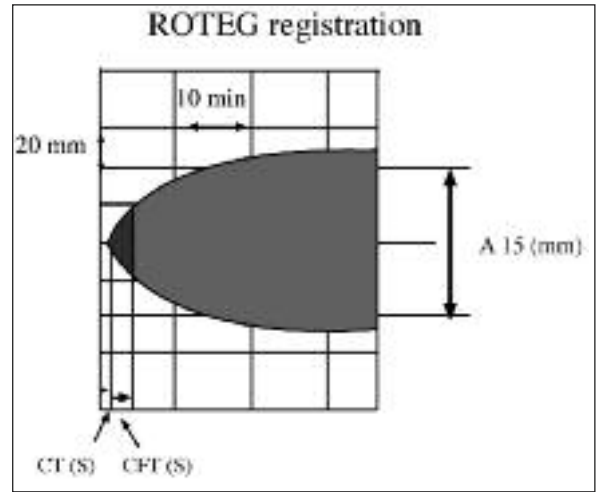
Hastanemiz etik komite izni ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Her bir katılımcı, gebelik varlığı, tıbbî durumu ve aldığı ilaçları yönünden sorgulandı. İskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, karaciğer veya böbrek bozukluğu olanlar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç veya oral kontraseptif kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Bu doğrultuda hastanemiz klinik laboratuvarına gelen kan örneklerinden NATEG çalışması için öncelikle 453 adet numuneden trombosit sayımı, PT, aPTT ve fibrinojen ölçümü yapıldı. Sonuçları, kullanılan sistemler ve reaktiflerde önerilen referans aralığı içinde çıkan numuneler (platelet sa-

yısı 150 000–450 000  $10^9$ /litre, PT: 11–14 sn, aPTT: 26–38 sn) (n=300), ikinci basamak çalışmaya alındı. Trombosit ölçümü için Sysmex XT-2000I™ (Roche Diagnostics) tam otomatik hematoloji analizörü kullanıldı. Protrombin zamanı, aPTT ve fibrinojen, ölçümleri AMAX 200 (Trinity Biotech) koagülasyon sisteminde yapıldı. Protrombin zamanını ölçümünde Triniclot HS HFT (Trinity Biotech), aPTT ölçümünde Triniclot APTT S (Trinity Biotech) ve fibrinojen ölçümünde de reaktifleri kullanıldı.

Laboratuvarımızda bulunan ROTEG® Tam Kan Hemostaz Analizörü (model ROTEG® 05) (Pentapharm, Munich, Germany)'nde NATEG testi çalışıldı. Üretici firmanın önerdiği referans aralığı dışında kalan değerlerin sayısı tespit edildi. ROTEG analizörü, üretici firmanın zorunlu olarak istediği düzenli olarak günlük bakımlardan geçirildi ve günlük kalite kontrol çalışmaları yapıldı.

Damar yolu olarak seçilen kol veninden 20-gauge iğne kullanılarak önce bir miktar kan alınıp atıldıktan sonra 1.8 mL'lik %3.2 sodyum sitrat (0,109 M trisodyum sitrat) içeren Vacutainer® tüplerine (Becton Dickinson, USA) kan toplandı ve altı kez yavaşça alt üst edildi. ROTEG cihazı 37°C'de ölçüm yapmak üzere ayarlandı ve kullanıma hazır konuma getirildi. Üretici firmanın önerisi dahilinde, örnekler oda ısısında 30 dakika daha tutuldu ve yine yavaşça beş kez altüst edildikten sonra 340 µL kan NATEG örnek kaplarına konuldu ve sitratın etkisini ortadan kaldırmak için tüpe 20 µL kalsiyum ilave edildi. ROTEG verileri 40 dakikadan az bir zamanda ekranda izlendi. ROTEG değerlendirmesinin şematik hali kadeh şeklinde bir grafikdir ve analizörünün ekranında anlık olarak izlenebilir. Pıhtılaşma sürecinin değerlendirilmesinde önemi olan üç parametrenin izlenmesi yapıldı. ROTEG analizinde kullanılan başlıca parametreler; koagülasyon zamanı (CT, konvansiyonel TEG'de r değeri), pıhtı oluşum zamanı (CFT, konvansiyonel TEG'de k değeri), maksimum pıhtı sertliği (MCF, konvansiyonel TEG'de MA değeri) idi (Şekil 1).<sup>18</sup> CT, belirgin pıhtı oluşumuna kadar geçen süredir. Ölçüme başlanıldığı andan iki eğri arasındaki mesafenin 2 mm'ye ulaşmasına kadar geçen süreyi göstermektedir. CFT, pıhtı oluşum zamanı anlamına gelir ve pıhtının 20 mm'lik genliğe ulaşması için



ŞEKİL 1: ROTEG analizinin bir sonuç grafiği. X-ekseni zamanı ve Y-ekseni pıhtının gücünü göstermektedir.<sup>18</sup>

ROTEG: Rotasyonel tromboelastografi.

geçen zamanı gösterir. Pıhtı sertliğinin belirli bir düzeyini tanımlar. Hem trombin aktivitesi, hem de fibrin oluşumu ile ilgilidir. MCF, ölçüm sırasında ulaşılan maksimum pıhtı sertliğini tanımlar. Tromboelastografida görülen maksimum dikey büyümedir. Daha çok trombosit sayısı, trombosit fonksiyonları ve fibrinojen seviyesi ile ilgilidir.

Sonuç olarak, tromboelastograf ile olguların tüm koagülasyon profili, fibrin oluşumunun başlamasından pıhtı gücüne ve pıhtı çözülmesine kadar geçen bütün mekanizma bir tam kanla niteleyici ve niceleyici olarak görüntülenmiş oldu. Test tamamlandıktan sonra kullanılan plastik borular tek kullanımlık olduğu için kullanıcı tarafından atıldı. Pıhtılaşan kan örnekleri ve sistem hatalarından kaynaklanan sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik işlemleri için SPSS 13,0 (Statistical Packages for Social Sciences) programından yararlanıldı. Veriler cinsiyetlere göre alt gruplara ayrıldı. Tanımlayıcı istatistik ölçütleri hesaplandı (aritmetik ortalama, standart sapma, minimum değer, maksimum değer, 2.5 ve 97.5 yüzdeler değeri). Aşırı uç değerlerin atılmasında D/R 1:3 kuralı uygulanmıştır: D= En uç değer-yanındaki değer, R= Tüm veriler arasındaki aralık değeri, D/R > 0.33 ise değeri hesaba katılmamıştır.

Cinsiyet ile NATEG parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere normal dağılım gösterenlerde *t*-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0.05$  olarak ifade edildi.

## BULGULAR

Çalışılan 453 numuneden belirlenen kriterlere dahil olan sadece 300 numuneye ait demografik özellikler, Tablo 1'de verildi. Trombosit sayısı, PT, aPTT ve fibrinojen değerlerinin ortalamaları, cinsiyetler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin bir fark izlenmedi (Tablo 2). Kontrol serumları, 20'şer kez; ardışık 20 gün boyunca da birer kez çalışıldı ve her bireyden elde edilen 20 ölçümün ortalamaları kullanıldı (Tablo 3). Trombosit sayısı, PT, aPTT ve fibrinojen değerleri, referans aralığında çıkan numuneler, NATEG analizi için çalışmaya alındı (Tablo 4). Cinsiyet ayırımı yapılmadan çalışılan testin parametrelerine ait bulduğumuz referans aralıkları ve beraberinde üretici firmanın sunduğu referans aralıkları, Tablo 5'te verilmiştir. Buna göre çalıştığımız 300 hastaya ait NATEG testinin parametreleri; CT: 256-767 sn, CFT: 58-285 sn ve MCF: 49-73 mm aralıklarında (%97.5 güven aralığı) bulundu. Üretici firmanın sunduğu referans aralığının dışında kalan parametrelere ait değerlerin sayısı, %2 ile %6.6 arasında değişiklik gösterdi. Elde edilen referans aralıkları ile üretici referansları arasındaki farklar CT, CFT ve MCF için sayısal değerlerin küçük olduğu değerlerden kaynaklanmaktadır (Tablo 5). Tüm çalışılan numunelerde ölçülen parametrelerden toplamda 39 (%13) tanesi, üreticinin sunduğu referans aralığının dışında kaldı. Hesaplanan referans aralıkları, üretici firma referans aralıklarından MCF hariç anlamlı ölçüde farklı saptandı ( $p < 0.001$ ). Tablo 6'da izlenen ve cinsiyetler arasında yapılan değerlen-

**TABLO 1:** NATEG çalışması için seçilen hastaların cinsiyete göre yaşlarının dağılımı.

Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)	Yaş (yıl)
		Ort.±SD ( min.-max.)
Tüm olgular (n=300)		31.6 ± (19-21)
Erkek (n=134)	46.7	32.1 ± 2 (20-42)
Kadın (n=166)	53.3	31.5 ± 2 (23-41)

NATEG: Non-aktif tromboelastografi.

dirmeye göre NATEG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0.001$ ).

## TARTIŞMA

Referans aralık belirlemenin gereklilikleri; yeni bir analitik ölçümün yapılmaya başlanması, daha önce referans veya fizyolojik değerleri bilinen bir analitin, farklı veya yeni bir metotla ölçülmeye başlanması ve referans değeri başka laboratuvarlarca (üretici de olabilir) belirlenmiş bir analitin, aynı veya mukayese edilebilir başka metotlarla ölçülmesi durumunda mevcut verinin transferi şeklinde sıralanabilir.<sup>19</sup> Bunların yanı sıra kullanılan kitin referans aralığının geçerliliğinin teyit edilmesi ihtiyacına da dikkat çekilmektedir.<sup>19</sup> Biz de bu gerekliliklerden yola çıkarak NATEG testi için kendi laboratuvarımıza ait referans aralıklarını belirlemek istedik. Referans birey seçiminde direkt yöntem kullanılması International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) ile görüş birliğine varılan tek yöntem olmasına rağmen, hem direkt hem de indirekt yöntem kullanılabilir.<sup>20-22</sup> Referans değerler için kullanılacak uygun popülasyonu direkt yöntem ile bulmak zaman alıcı ve fazla sayıda numunede ölçüm yapmak pahalı olduğu için referans birey seçiminde indirekt yöntem kullanmak uygun bulunmuştur.<sup>23</sup>

ROTEG, temel olarak pıhtının visko-elastik ve mekanik özelliklerini değerlendirerek hemostatik

**TABLO 2:** NATEG çalışması için seçilen numunelerin hematolojik ve koagülasyon değerleri.

Olgu sayısı (n) ve parametreler	Platelet sayısı (109/litre)	PT (sn)	aPTT (sn)	Fibrinojen (mg/dL)
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort.±SD	Ort.±SD
Tüm Olgular (n= 300)	195 ± 31	13 ± 0.3	30 ± 1.8	310 ± 22
Erkek (n= 134)	203 ± 41	13.7 ± 0.6	30 ± 2.1	312 ± 36
Kadın (n= 166)	179 ± 42	13.4 ± 0.7	30.6 ± 2.1	307 ± 36
P	0.1	0.1	0.5	0.1

NATEG: Non-aktif tromboelastografi.

**TABLO 3:** Interassay ve intraassay kontrol çalışması ve varyasyon katsayısı değerleri.

Kontrol	CT (sn)	CFT (sn)	MCF (mm)
	Ort. ± SD	Ort. ± SD	Ort. ± SD
Interassay ortalama	252.5±12.3	348.5±20.4	59.5±8.6
Varyasyon katsayısı	4.84	5.8	14
Intraassay ortalama	212.4±22.3	327.5±15.4	72.0±13.4
Varyasyon katsayısı	10.4	4.7	18.6

CT: Pıhtılaşma zamanı, CFT: Pıhtı oluşum zamanı, MCF: Maksimum pıhtı sertliği.

**TABLO 4:** NATEG parametrelerinin erişkin hastalarda genel dağılımı.

Olgu Sayısı (n=300)	CT (sn)	CFT (sn)	MCF (mm)
Ortalama±SD	488 ± 133	132 ± 57	62 ± 6
%97.5 referans aralığı	256-767	58-285	49-73

NATEG: Non-aktif tromboelastografi.

CT: Pıhtılaşma zamanı, CFT: Pıhtı oluşum zamanı, MCF: Maksimum pıhtı sertliği.

**TABLO 5:** Üretici firmaya göre ölçülen referans aralıklarının karşılaştırılması.

Olgu Sayısı (n=300)	CT (sn)	CFT (sn)	MCF (mm)
Ölçülen referans aralığı	256-767*	58-285	49-73
Üreticinin referans aralığı	300-1000	150-700	40-65
Üreticinin referans aralığı dışına çıkan toplam sayı	20 (%6.6)	6 (%2)	13 (%4.3)
p	0.0001	0.0001	0.1

\*Değerler %97.5 güven aralığına göre hesaplanmıştır.

CT: Pıhtılaşma zamanı, CFT: Pıhtı oluşum zamanı, MCF: Maksimum pıhtı sertliği.

**TABLO 6:** NATEG parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı.

Olgu Sayısı (n) ve Parametreler	CT (sn)	CFT (sn)	MCF (mm)
Erkek (n=134), Ortalama±SD	507 ± 140	144 ± 60	60 ± 6
% 97.5 referans aralığı	258-824	70-289	49-72
Kadın (n=166), Ortalama±SD	464 ± 119	116 ± 50	64 ± 7
% 97.5 referans aralığı	247-723	55-243	50-74
P	0.005	0.005	0.005

NATEG: Non-aktif tromboelastografi.

CT: Pıhtılaşma zamanı, CFT: Pıhtı oluşum zamanı, MCF: Maksimum pıhtı sertliği.

sistem hakkında genel bir bilgi veren analizdir. Özellikle perioperatif dönemde rutin koagülasyon testlerinin yetersiz kaldığı fibrinolitik aktivite ve trombosit fonksiyonu ile ilgili bilgiyi vermektedir.<sup>24</sup> ROTEG teknolojisinin gelişimi koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistem, trombosit fonksiyonları ve trombosit yüzey reseptörlerinin tam olarak anlaşılması ile paralellik gösterir. Bu sistem hemostatik

sistem içerisinde yer alan tüm hücrel ve hücrel olmayan faktörlerin etkileşmesine duyarlıdır. Pıhtının oluşma süresi, hızı, sertliği ve dayanıklılığı hastanın hemostazı hakkında önemli bilgiler vermektedir. Normal, hiperkoagülasyon ve hipokoagülasyon durumlarının belirlenmesi ve ayırımı yapılması sonucu tedavi hedefi belirlenerek normal hemostaz sağlanabilmektedir.

NATEG analizi, örneklerde olabilecek birçok koagülasyon aktivasyon veya inhibisyon durumlarına karşı hassastır. NATEG analizi ile anormal sonuçların alınacağı durumlar arasında intrinsek koagülasyon yolunun yetmezliği (özellikle CT, CFT ve ciddi olgularda MCF) yer alır.<sup>25</sup> Heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, hirudin ve diğer anti-koagülanlara karşı oldukça hassastır. Trombosit fonksiyon defektlerinde ve hiperfibrinolitikte de anormal NATEG sonuçları izlenir. Ne yazık ki, potansiyel bozukluklar türlerinin ayırımında, özellikle komplike olmuş hemostatik durumlarda anormal tespit edilen değerlerin sebebini anlamada NATEG ile yeterli bilgiyi elde edebilmek mümkün değildir. İleriki çalışmalarda, benzer araştırma ve referans çalışmaları bu farklı patolojik durumlar için de yapılarak bu gibi durumlarda kullanımının artırılması sağlanabilir. NATEG ile cerrahi kanamalar ile hemostaz problemlerinin hızlı şekilde ayırımı, hedeflenen tedavi için daha hızlı veriler ve daha iyi tedavinin hızlı ve daha düşük maliyet ile sağlanması mümkündür.

NATEG değerleri, preanalitik faktörlerden çok etkilendiği için, firmanın da uyarısı kullanıcının kendi standartlarına uygun referans aralığını belirlemesi gerektiğidir. ROTEG parametrelerinin aktivatör ilavesi sonrası değişmesinden dolayı, bilinen koagülopatisi olmayan ve antikoagulan ilaç kullanmayan hastalarda preoperatif veya indüksiyon öncesi dönemde alınan örnekler referans aralık olarak kullanılabilir. Kullanılan numune doğal kan olursa analiz öncesi büyük olasılıkla dayanıksız hâle geleceği için son derece dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle rutin çalışmalarda kural olarak sitratlı tam kanın yanı sıra sitratlı plazma da kullanılır.<sup>26</sup>

NATEG ölçümünde aktivasyonu yaratan, sadece örnek ile numune kabı arasındaki temas ve beraberinde ortama eklenen kalsiyum iyonlarıdır



(STARTEG). Bunun haricinde bir aktivatöre gerek duyulmaz. Konvasyonel TEG, oldukça değişkenlik gösterir. Ortama eklenen farklı aktivatörler (kaolin, doku faktörü/kaolin ve selit) aracılığıyla pıhtılaşma süreci izlenirken bu çeşitlilik aynı zamanda standartların belirlenmesinde ve referans aralığının oluşturulmasında sıkıntılar doğurur. Oysa ki, kullandığımız ROTEG sistemi ile değerlendirilen NATEG analizi için ortama hiçbir aktivatör eklenmemektedir. Bu da hem testin etkin kullanımını hem de maliyet bakımından da avantajlı olmasını sağlar.

ROTEG için yapılan referans aralığı çalışması kısıtlıdır. Lang ve ark., 500 kişilik çok merkezli bir çalışmada rotasyonel tromboelastogram (ROTEM) parametrelerinin referans aralığı çalışmasını yürütmüş, ancak NATEG ile ilgili bir veri oluşturmamışlardır.<sup>9</sup> Bunun dışında da üretici firmanın sunduğu değerler dışında NATEG için bir referans çalışmasına rastlanmamıştır. Her ne kadar tromboelastografi (TEG) ile çocukluk çağında ve yaşlanma ile beraber normal TEG aralıklarının değiştiğini ve kadın cinsiyetin TEG analizinde hiperkoagülabilité için bir etken olduğu gösterilmiş olsa da, ROTEG ile TEG değerlerinin birbiri yerine kullanılmaya cağı da yapılan çalışmaların bir sonucudur.<sup>27-29</sup> Bu durum da her laboratuvarın CLIA tarafından da belirtildiği gibi kendi referans değerlerinin oluşturmasını izah eder.<sup>30</sup>

Çalışmamızda yer alan 300 sitratlı plazmadan çalıştığımız NATEG parametreleri MCF dışında anlamlı farklılık göstermiştir. CT ve CFT'de hiperkoagülasyon daha belirgin bulundu. Üreticinin NATEG parametreleri için sunduğu referans aralığının dışına çıkan toplam sayı %12.9 bulundu. Bu

farklılığın en olası sebeplerinin başında preanalitik süreçte karşılaşılan faktörler olabilir.

Çalışmamızda NATEG parametrelerinin cinsiyete göre bir farklılık gösterip göstermediği de değerlendirildi. Procidano ve ark., 777 adet olguda TEG varyantları içinde yaşa ve cinsiyete bağlı bir farklılık izlenmediğini belirtse de, bizim kullandığımız ROTEG ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir.<sup>31</sup> Bu farklılık kadın grupta CT ve CFT'de yine hiperkoagülasyon ile izlendi. Bu durum Gorton ve ark.nın verileriyle uyumludur.<sup>28</sup> Kadınların yüksek pıhtılaşma faktör düzeyine sahip oldukları bilinir ve TEG ile yapılan bir çalışmada da sağlıklı kadınların erkeklere nazaran hiperkoagülasyon gösterdiği bildirilmiştir.<sup>32,33</sup>

## SONUÇ

Üretici firma tarafından sunulan ve sitratlı plazmadan çalışılan NATEG parametrelerine ait referans değerleri, her popülasyonda kullanıma uygun olmayabilir. Her ne kadar bizim çalışmamızda hastalara ait klinik bir değerlendirme olmasa da, üreticinin sunduğu referans değerlerine göre birçok sağlıklı kabul edilen hastalarımızda koagülasyon bozuklukları düşünülebilirdi. Bu nedenle bizim önerimiz, klinik veya araştırma amaçlı ROTEG kullanan merkezlerde seçilen hedef popülasyonda referans aralığı belirlenmesidir. Üretici firmanın 167 sağlıklı çalışma grubu yetersiz kalmış olabileceğinden, daha geniş bir popülasyon seçilmesi uygun olacaktır. Ancak her ROTEG sistemi kuruluşunda referans aralığı tayinine gitmek pratikte çok mümkün olmasa da NATEG testinin herhangi bir maliyet gerektirmeden çalışılabilmesi kullanımında daha etkin olmasını sağlar.

## KAYNAKLAR

1. Hartert H. [Coagulation studies using thromboelastography, a new investigation]. *Klin Wochenschr* 1948;26(37-38):577-6.
2. Spiess B, Tuman KJ, Ivankovich AD. Hemorrhage after bypass surgery. *Chest* 1990; 98(1):255-6.
3. Ak K, Atalan N, Tekeli A, İşbir S, Civelek A, Emekli N, et al. [Thromboelastography and its use in cardiac surgery]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(2):154-62.
4. Hobson AR, Agarwala RA, Swallow RA, Dawkins KD, Curzen NP. Thromboelastography: current clinical applications and its potential role in interventional cardiology. *Platelets* 2006;17(8):509-9.
5. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A, et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thromboelastography. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):289-95.
6. Tien H, Nascimento B Jr, Callum J, Rizoli S. An approach to transfusion and hemorrhage in trauma: current perspectives on restrictive transfusion strategies. *Can J Surg* 2007;50(3):202-9.
7. Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ, Weinstein MS, Holbrook GW, Silvey EM, et al. Functional maturity of the coagulation system in children: an evaluation using thromboelastography. *Anesth Analg* 1997;84(4): 745-8.

8. Ng KF. Changes in thrombelastograph variables associated with aging. *Anesth Analg* 2004;99(2): 449-5.
9. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, von Pape KW, Kolde HJ, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thrombelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16(4):301-10.
10. Samama CM, Ozier Y. Near-patient testing of haemostasis in the operating theatre: an approach to appropriate use of blood in surgery. *Vox Sang* 2003;84(4):251-5.
11. Camenzind V, Bombeli T, Seifert B, Jamnicki M, Popovic D, Pasch T, et al. Citrate storage affects thrombelastograph analysis. *Anesthesiology* 2000;92(5):1242-9.
12. Pivalizza EG, Pivalizza PJ, Gottschalk LI, Kee S, Szmuk P, Abramson DC. Celite-activated thrombelastography in children. *J Clin Anesth* 2001;13(1):20-3.
13. Avidan MS, Da Fonseca J, Parmar K, Alcock E, Ponte J, Hunt BJ. The effects of aprotinin on thrombelastography with three different activators. *Anesthesiology* 2001;95(5):1169-74.
14. Pivalizza EG, Warters RD. Kaolin-activated thrombelastography. *Anesthesiology* 2002; 97(3):758.
15. Roche AM, James MF, Grocott MP, Mythen MG. Citrated blood does not reliably reflect fresh whole blood coagulability in trials of in vitro hemodilution. *Anesth Analg* 2003; 96(1):58-61.
16. Sørensen B, Johansen P, Christiansen K, Woelke M, Ingerslev J. Whole blood coagulation thrombelastographic profiles employing minimal tissue factor activation. *J Thromb Haemost* 2003;1(3):551-8.
17. Zambruni A, Thalheimer U, Leandro G, Perry D, Burroughs AK. Thrombelastography with citrated blood: comparability with native blood, stability of citrate storage and effect of repeated sampling. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15(1):103-7.
18. Engström M, Reinstrup P, Schött U. An in vitro evaluation of standard rotational thrombelastography in monitoring of effects of recombinant factor VIIa on coagulopathy induced by hydroxy ethyl starch. *BMC Blood Disorders* 2005;5(1):3.
19. Laleli Y. [Determination of reference interval]. *Turk J Biochem* 2003;28(4):225-7.
20. Solberg HE. Establishment and use of reference values. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 425-48.
21. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25(5):337-42.
22. PetitClerc C, Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25(5):639-44.
23. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) C28-P3. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Proposed Guideline. 3<sup>rd</sup> ed. Vol. 28. No. 11. USA: Wayne, PA; 2008.
24. Tülay K, Yesim B. [Perioperative hemostasis monitoring]. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg* 2000;1(1):26-14.
25. Landskroner KA, Olson NC, Jesmok GJ. Thrombelastography measurements of whole blood from factor VIII-deficient mice supplemented with RFVIII. *Haemophilia* 2005;11(4):346-52.
26. Bowbrick VA, Mikhailidis DP, Stansby G. The use of citrated whole blood in thrombelastography. *Anesth Analg* 2000;90(5):1086-8.
27. Miller BE, Guzzetta NA, Tosone SR, Miller JL, Flunker AR, Silvey EM, et al. Tissue factor-activated thrombelastograms in children undergoing cardiac surgery: baseline values and comparisons. *Anesth Analg* 2003;97(5):289-93.
28. Gorton HJ, Warren ER, Simpson NA, Lyons GR, Columb MO. Thrombelastography identifies sex-related differences in coagulation. *Anesth Analg* 2000;91(5):1279-81.
29. Nielsen VG. A comparison of the thrombelastograph and the ROTEM. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18(3):247-52.
30. Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V, Horton SB, Monagle PT. Reference values for kaolin-activated thrombelastography in healthy children. *Anesth Analg* 2007;105(6): 1610-3.
31. Prodicano M, Martino R, Da Rin G, Saltarin P, Girolami A. A statistical analysis of some thrombelastographic parameters in normal subjects. *Folia Haematol* 1983;110(4):602-6.
32. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Morrison CE, Philippou H, Lane DA, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *Br J Haematol* 1997; 97(4):775-84.
33. Scarpelini S, Rhind SG, Nascimento B, Tien H, Shek PN, Peng HT, et al. Normal range values for thrombelastography in healthy adult volunteers. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(12):1210-7.