



FAKULTET FOR NATURVITENSKAP

Institutt for bioingeniørfag

Norges teknisk- naturvitenskapelige universitet
Norwegian University of Science and Technology (NTNU)

En sammenligning av de to viskoelastiske
analyseinstrumentene TEG 6s og ROTEM Sigma

- En litteraturgjennomgang og verifisering av referanseområder
fra en begrenset utprøving

A comparison of the two viscoelastic analyzers TEG
6s and ROTEM Sigma

- A literature review and verification of reference ranges from
a limited trial

Av / by

Guro Øie Bævre og Ingrid Haukli Fiske

Trondheim, 18.05.2021

Forord

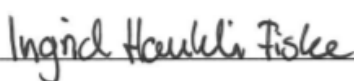
Vår bacheloroppgave utgjør siste del av det 3-årige bachelorprogrammet Bioingeniør. Oppdragsgiver for denne oppgaven er Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs Hospital, og ble gitt ved bioingeniørutdanningen ved NTNU, Trondheim. Oppgavens hensikt var å sammenlikne to viskoelastiske analysemetoder, samt å verifisere referanseområder fra en begrenset utprøving på analyseinstrumentene TEG 6s og ROTEM Sigma.

Det å jobbe to studenter sammen har vært lærerikt og givende. Det å kunne diskutere og drøfte sammen har gjort oppgaven mer forståelig og motiverende. Vi har vært sammen om skriving av de ulike delene av oppgaven, men vi har begge hatt hovedansvaret for en analysemetode hver.

Vi vil gjerne få takket våre veiledere Kirsti Walstad (lege), Anne Rø (lege) og Bente Sletta (fagbioingenør) ved AIT for gode faglige innspill, veiledende og oppklarende samtaler, konstruktive tilbakemeldinger, omvisning på avdelingen og motiverende ord gjennom denne skriveprosessen. Det setter vi stor pris på. Vi vil også gjerne takke vår prosessveileder fra instituttet, Asle Grislingås, for strukturering av oppgaven og veiledende tilbakemeldinger.

Trondheim, 18.05.2021


Guro Øie Bævre


Ingrid Haukli Fiske

Sammendrag

Innledning: Denne oppgaven er todelt. Formålet med del 1 av oppgaven var å ut ifra en litteraturgjennomgang gi en oversikt over TEG 6s og ROTEM Sigma sine parametere og hvordan de ulike parametrene til de to analyseinstrumentene korrelerer med hverandre. I del 2 skulle referanseområder for ulike parametere på TEG 6s og ROTEM Sigma verifiseres ut fra rådata fra en utprøving gjennomført av Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs Hospital i januar 2021.

Materiale og metode: Det ble gjennomført en litteraturgjennomgang som i hovedsak er basert på søk i den medisinske databasen PubMed. I tillegg ble det benyttet fagbøker, dokumentasjon fra produsentene av TEG 6s og ROTEM Sigma og andre anbefalte kilder. For verifisering av referanseområder ble rådata fra utprøvingen utført ved AIT benyttet. Statistiske beregninger av dette rådatamaterialet ble utført i Excel.

Resultater: Litteratursøket resulterte i en gjennomgang av fire artikler. Disse artiklene viste alle til enten egen forskning eller henviste til andres forskning på temaet viskoelastiske analyser. Flere av de fant ut at selv om analysemetodene er nokså like, så finnes det signifikante forskjeller mellom deres korresponderende parametere. Alle artiklene var positive til bruken av TEG og/eller ROTEM. Beregningene gjort på rådatamaterialet viste at hos fem parametere på TEG 6s og sju parametere på ROTEM Sigma falt over 10% av prøvesvarene fra utprøvingen utenfor produsentens referanseområder.

Diskusjon og konklusjon: Flere av studiene kom fram til at bruk av TEG og ROTEM potensielt kan senke dødeligheten hos blødende pasienter på sykehus, og at man lettere kan finne ut om det er et transfusjonsbehov eller ikke. Flere av studiene kom også frem til at noen av de korresponderende parameterne viste signifikante forskjeller, og at de dermed ikke kan brukes om hverandre. Selv om alle artiklene uttrykte positivitet til å innvie disse analysemetodene inn i standard sykehusprosedyrer, var de enige om at det finnes for lite forskning til å kunne si med sikkerhet at disse resultatene vil være gjeldende for alle ulike pasientgrupper. Resultatene fra utprøvingen viste at flere av produsentenes oppgitte referanseområder ikke kunne verifiseres. En årsak til dette kan være at det var en begrenset utprøving hvor det ble benyttet et lite antall prøver. For en eventuell fremtidig utprøving kan man benytte nye blodgivere og større prøvemateriale for å redusere sjansen for tilfeldige feil.

Abstract

Introduction: This thesis is divided into two parts. The purpose of part 1 was to, based on a literature review, provide an overview of TEG 6s and ROTEM Sigma's parameters and how the different parameters of the two methods correlate with each other. In part 2, reference ranges for various parameters on TEG 6s and ROTEM Sigma were to be verified based on raw data from a trial conducted by Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) at St. Olavs Hospital in January 2021.

Method: A literature review was conducted, and it is mainly based on searches in the medical database PubMed. In addition, textbooks, documentation from the manufacturers of TEG 6s and ROTEM Sigma and other recommended sources were used. For the verification of reference ranges, raw data from the tests performed at AIT were used. Statistical calculations of this data material were done using Excel.

Results: The literature review resulted in a study of four publications. All these publications referred to either their own research or to others' research on the topic viscoelastic analyzes. Several of them found that although the methods are quite similar, there are significant differences between their corresponding parameters. All the publications were positive about the use of TEG and/or ROTEM. The calculations made on the raw data material showed that for five parameters on TEG 6s and seven parameters on ROTEM Sigma more than 10% of the test results fell outside the reference ranges established by the manufacturers.

Discussion and conclusion: Several of the studies concluded that the use of TEG and ROTEM can potentially reduce mortality in bleeding patients in hospitals, and that it is easier to determine whether there is a need for transfusion or not. Several of the studies also concluded that some of the corresponding parameters showed significant differences, and that they for that reason cannot be used interchangeably. Although all the articles expressed positivity in incorporating these methods of analysis in standard hospital procedures, they agreed that not enough research has been done to be able to say with certainty that these results will apply for different patient groups. The results from the tests that were done at AIT showed that several of the manufacturers' reference ranges could not be verified. A reason for this may be that it was a limited trial where only a small number of samples were used. For a possible future trial, new blood donors and a larger number of samples could be used to reduce the chance of random errors.

Innholdsfortegnelse

Forord.....	I
Sammendrag.....	II
Abstract	III
Innholdsfortegnelse	IV
1. Innledning.....	1
1.1 Hemostase	1
1.1.1 Hva er hemostase?.....	1
1.1.2 Primær hemostase.....	1
1.1.3 Sekundær hemostase	2
1.1.4 Fibrinolyse.....	4
1.2 Blodprodukter og blodkomponenter.....	5
1.2.1 Generelt om blodprodukter og blodkomponenter	5
1.2.2 Ulike typer blodkomponenter og blodprodukter	5
1.3 Viskoelastiske analyser	6
1.3.1 Hva er viskoelastisk analyse?.....	6
1.3.2 Dagens viskoelastiske analyser	7
1.3.3 Hvorfor trenger man viskoelastiske analyser?.....	7
1.4 Tromboelastografi (TEG).....	8
1.4.1 Analyseprinsipp.....	8
1.4.2 TEG 6s.....	9
1.5 Rotasjonstromboelastometri (ROTEM)	12
1.5.1 Analyseprinsipp.....	12
1.5.2 Tilgjengelige analyser på ROTEM Sigma.....	14
1.6 Formålet med oppgaven	16
2. Materiale og metode.....	17
2.1 Del 1	17
2.2 Del 2	18
3. Resultater.....	19
3.1 Del 1	19
3.2 Del 2	23
4. Diskusjon.....	28
4.1 Del 1	28
4.1.1 Konklusjon	29
4.2 Del 2	30

4.2.1 Konklusjon	32
Referanser.....	33
Vedlegg	37
Vedlegg 1	37
Vedlegg 2	41
Vedlegg 3	42

1. Innledning

1.1 Hemostase

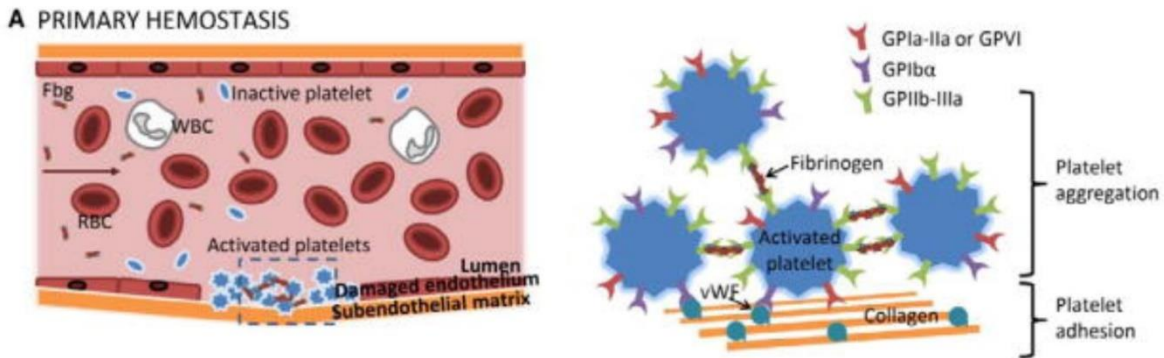
1.1.1 Hva er hemostase?

Når kroppen påføres skade slik at det oppstår en blødning er det viktig å få stoppet denne blødningen så raskt som mulig. Kroppens prosess for å stoppe blodet fra å strømme ut fra skadestedet betegnes hemostase. Hemostase er en komplisert prosess som består av mange trinn som utløser hverandre i en kaskade. Selve hemostasen deles ofte inn i to hoveddeler, den primære hemostasen og den sekundære hemostasen (1).

1.1.2 Primær hemostase

Den primære hemostasen har som hovedoppgave å aggregere trombocytter for å danne en plateplugg som vil stanse blødningen. Det første som skjer i den primære hemostasen er at den skadde blodåren vil trekke seg sammen. Dette skjer for å redusere blodgjennomstrømningen til skadestedet og lekkasjen ut i vevet blir mindre (1).

For å kunne aggregere trombocytter må trombocytter bli eksponert for subendotel som blir tilgjengelig ved skade på blodåren. Subendotelet vil aktivere trombocytene slik at de adherer til blodåreveggen. Von Willebrands faktor er et protein som dannes i endotelcellene ved skadestedet og i trombocytene. Dette proteinet sørger for en kraftigere adhesjon av trombocytene til åreveggen ved å binde kollagen, som befinner seg i det skadde vevet, til glykoprotein-Ib på trombocytene. På denne måten fungerer von Willebrands faktor som et slags lim mellom trombocytene og åreveggen. Når trombocytene aktiveres vil de endre konformasjon slik at noen reseptorer som til vanlig ikke er tilgjengelige blir tilgjengelige på deres overflate. Disse reseptorene vil blant annet binde til seg fibrinogen som omdannes til fibrin i den sekundære hemostasen. Bindingen med fibrinogen, samt ADP og tromboksan A₂, sørger for en enda raskere aggregering av trombocytene slik at en plateplugg kan dannes (2). Den primære hemostasen er illustrert i figur 1.1. Her kan man se de ulike cellulære komponentene som bidrar til å danne platepluggen (3).

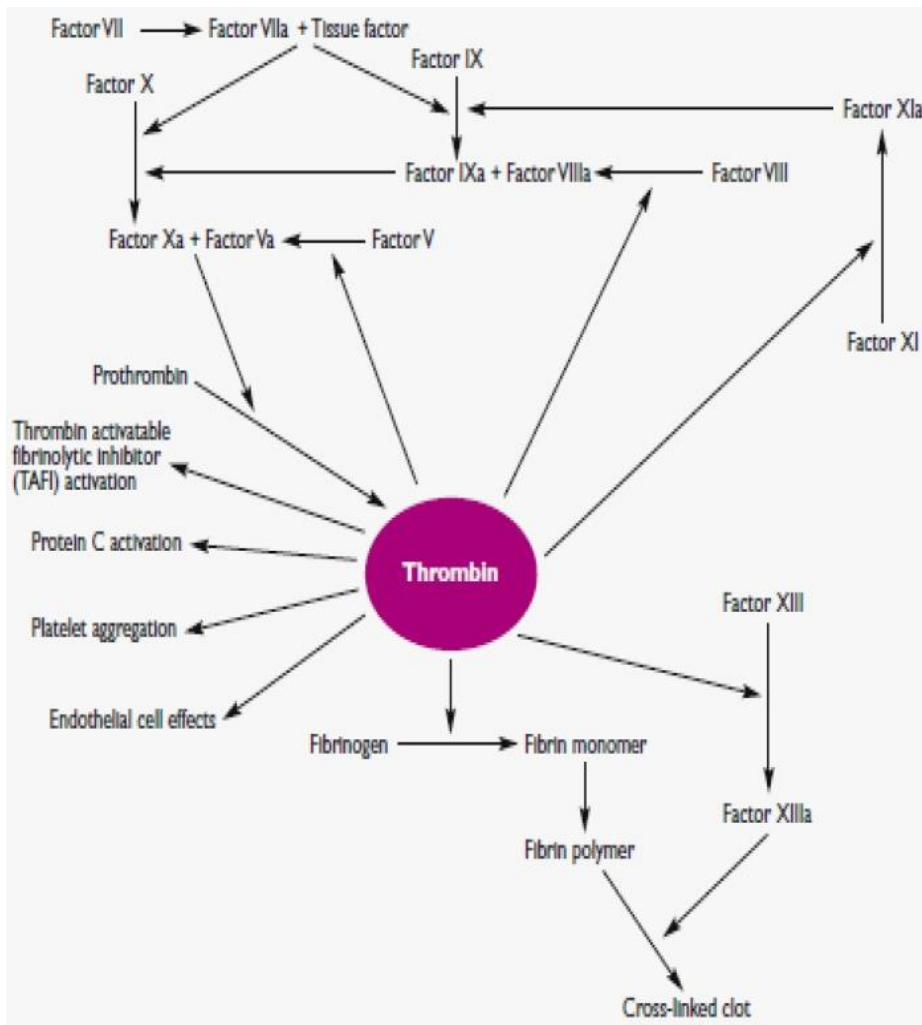


Figur 1.1 (3): Primær hemostase og dens viktigste cellulære komponenter. Til venstre illustreres en skadet blodåre hvor en plateplugg har begynt å vokse frem. Til høyre illustreres bindingen mellom aktiverte trombocytter til åreveggen via von Willebrands faktor og hvordan fibrinogen sørger for aggregering av trombocytene til hverandre.

1.1.3 Sekundær hemostase

Den sekundære hemostasen er en kjedereaksjon av aktivering av enzymer og ulike faktorer som til sammen danner selve koagulasjonsprosessen. Koagulasjonsprosessen deles ofte inn i to systemer som kalles det indre koagulasjonssystemet og det ytre koagulasjonssystemet. Det indre systemet består av koagulasjonsfaktorer som befinner seg inne i blodbanen. Det ytre systemet består blant annet av tissue faktor (TF), og denne befinner seg utenfor blodbanen. Disse to systemene er ikke helt adskilt, men flettes sammen til et felles koagulasjonssystem lengre ned i kjedereaksjonen. Det er eksponering av tissue faktor fra skadde endotelceller og fosfolipider fra aktiverte trombocytter som setter i gang hele kaskaden ved å aktivere den ytre reaksjonsveien først. Det hele starter med at faktor VIIa binder seg til TF. Denne bindingen fører til at faktor IX og X kan bli aktivert. Faktor IXa aktiverer faktor X med faktor VIIIa som kofaktor. Faktor Xa som er bundet til faktor V på trombocyttenes overflate kan generere en liten mengde med trombin fra protrombin. Trombin er et enzym som har som oppgave å omdanne fibrinogen til fibrin. Sammen med faktor XIII blir fibrin til et svært klebrig nettverk som forsterker blodplatepluggen som vil sørge for en konstant hemostase. Blødningen vil da stoppe helt opp ved at det har blitt dannet et koagel. I tillegg til å danne fibrin har trombin andre viktig funksjoner slik som ytterligere aktivering av trombocytter, positiv feedback aktivering på faktor XI slik at mer fibrin dannes, og negativ feedback aktivering på Protein C som inaktiverer koagulasjonen og dermed nedregulerer koagulasjonskaskaden (2). På figur 1.2 kan man se den svært kompliserte prosessen hvor de ulike koagulasjonsfaktorene aktiverer hverandre og at trombin spiller en sentral rolle for både oppregulering av koagulasjonen ved

omdanning av fibrinogen til fibrin og nedregulering ved aktivering av ulike koagulasjonsinhibitorer (4).

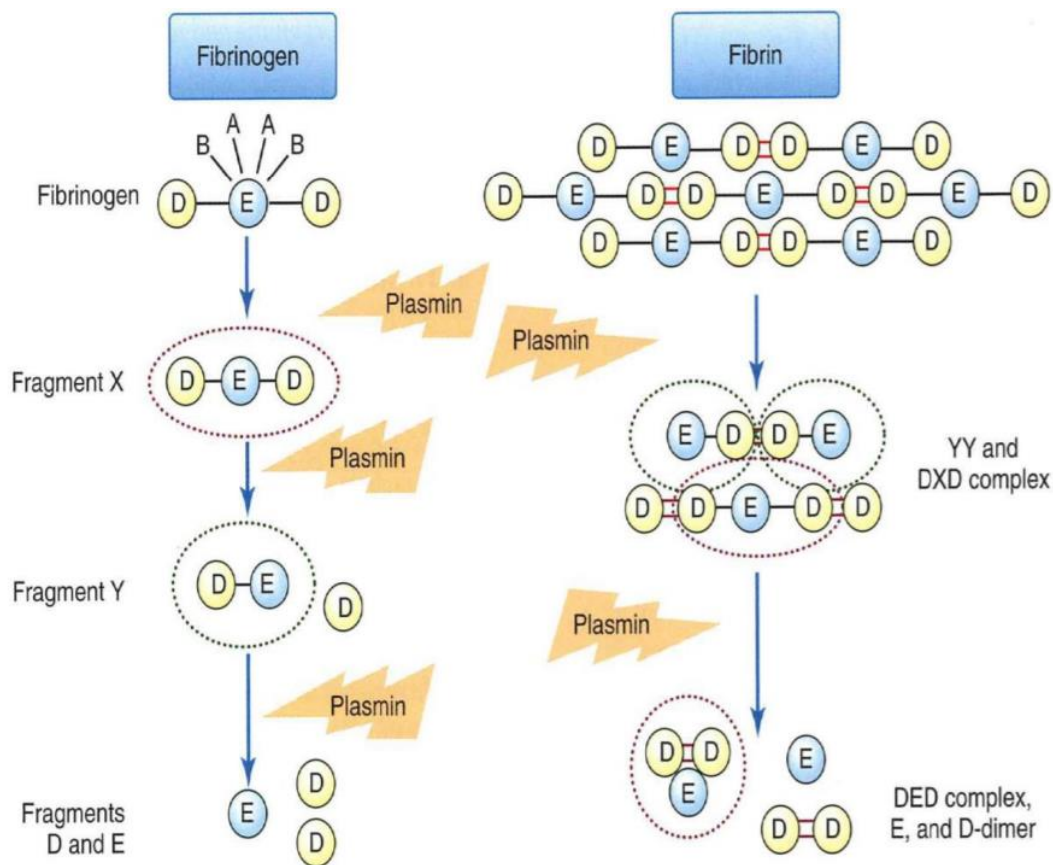


Figur 1.2 (4): En skjematisk fremstilling av den kompliserte prosessen som den sekundære hemostasen sørger for. Det hele starter med faktor VII og tissue faktor. Kaskaderekken av reaksjoner ender opp i at det dannes fibrinpolymerer som sørger for den sterke kloddannelsen og at vi slutter å blø. Trombin er en sentral aktør i den sekundære hemostasen, og har en viktig rolle i både aktivering og nedregulering av hemostasen.

1.1.4 Fibrinolyse

Når hemostasen er ferdig, blødningen er stoppet og skaden er reparert må koagelet som er dannet fjernes igjen, noe som skjer gjennom fibrinolysen. Her spiller enzymet tissue plasminogen aktivator (TPA) en stor rolle. TPA aktiverer proenzymet plasminogen til plasmin, og plasmin bryter ned fibrinet som ble dannet i den sekundære hemostasen. Når fibrin brytes ned, vil ikke koagelet klare å holde seg sammen lengre og den vil gå i oppløsning. Et av nedbrytningsproduktet fra fibrin kalles D-dimer. Figur 1.3 viser nedbrytningen av fibrinogen og fibrin til D-dimer i fibrinolysen (2).

Det er viktig at hemostasen og fibrinolysen virker og regulerer hverandre for å opprettholde blodgjennomstrømningen når det ikke er skade til stede, og danne et koagel som er passe stort for å stoppe en eventuell blødning. Virker ikke disse prosessene i et balansert samspill med hverandre kan det føre til patologisk blødning eller trombosedannelse (1).



Figur 1.3 (2): I fibrinolysen degenereres fibrinogen og fibrin av plasmin. Plasminet kutter opp fibrinogenet og fibrinet til mindre fragmenter, blant annet til D-dimer.

1.2 Blodprodukter og blodkomponenter

Blodet består av fire ulike bestanddeler; plasma, leukocytter, trombocytter og erytrocytter. En blodkomponent er en bestanddel av blodet og fremstilles ved hjelp av forskjellige separeringsmetoder. Blodprodukt er en benevnelse som brukes på produkter som inneholder blodkomponenter eller humant blod (5). For fremstilling av blodkomponenter og blodprodukter brukes blod fra godkjente blodgivere (6).

1.2.1 Generelt om blodprodukter og blodkomponenter

Blodprodukter og blodkomponenter fremstilles og blir gitt til pasienter som har behov for blodtransfusjon. I noen tilfeller er overføring av fullblod til pasienter helt nødvendig, f.eks. ved store blødninger. Separering av fullblod til blodkomponenter har derimot flere fordeler. Ved å separere blodets komponenter fra hverandre kan man lagre hver blodkomponent under optimale forhold. Bruk av blodkomponenter gjør også at man kan gi pasienten kun den blodkomponenten de har behov for. Noen pasienter trenger f.eks. store mengder av kun én komponent. Blod er dessuten en begrenset ressurs, og ved å gi pasientene kun den komponenten de har behov for får man utnyttet blodet på en mest mulig effektiv måte (7). Blodkomponentene skilles fra hverandre i et sterilt og lukket system ved hjelp av samleposer med slanger mellom posene. Fullblod fra giveren blir først samlet opp i en primær samlepose som inneholder løsninger som hindrer blodet i å koagulere. Deretter blir plasma, erytrocytter, trombocytter og leukocytter skilt fra hverandre ved hjelp av sentrifugering (7). Man kan også fremstille blodkomponenter ved hjelp av aferese. Dette er en metode som gjør det mulig å ta ut én bestemt blodkomponent fra en blodgiver. Blodgiveren er koblet til en aferesemaskin som separerer blodet og tar ut den komponenten man vil ha. Komponentene som ikke trengs, blir satt tilbake i giveren før prosessen er over (5).

1.2.2 Ulike typer blodkomponenter og blodprodukter

I Norge produseres og benyttes det flere forskjellige typer blodkomponenter og blodprodukter. Noen av de som er mest anvendt er plasma, leukocyttr reduserte erytrocyttkonsentrat, leukocyttr reduserte trombocyttkonsentrat, frosne erytrocytter, vaskede erytrocyttkonsentrat/trombocyttkonsentrat og fibrinogenkonsentrat (5). Ved St. Olavs hospital benyttes det i hovedsak leukocyttr filtrerte erytrocytter, Octaplasma og buffycoat-trombocytter (8).

1.2.2.1 Leukocyttfiltrert erythrocyttkonsentrat

Leukocyttfiltrert erythrocyttkonsentrat er tilsatt en konserverende SAGM-løsning (5) som består av saltvann, adenin, glukose og mannitol (9). Produktet filtreres for leukocytter for å forhindre febrile transfusjonsreaksjoner, overføring av cytomegalovirus og immunisering med humane leukocyt-antigener (HLA) (6).

1.2.2.2 Plasma (Octaplasma)

I Norge benyttes Octaplasma til transfusjon av plasma. Octaplasma består av plasma fra flere blodgivere og er både prionfiltrert og virusinaktivert. Det oppbevares i frosset tilstand og tines før bruk. Octaplasma inneholder 0,3 g fibrinogen i tillegg til en redusert mengde koagulasjonsfaktorer og inhibitorer i forhold til vanlig plasma (6).

1.2.2.3 Trombocyttkonsentrat

Trombocyttkonsentrat kan fremstilles fra buffycoat som er et produkt som består av trombocytter og leukocytter. Buffycoat fra flere ulike blodgivere pooles for å lage buffycoat-trombocyttkonsentrat (10). Alle trombocyttkonsentratene leukocytreduseres (5), og ved St. Olavs hospital blir trombocyttkonsentratene også patogeninaktivert (11). Trombocyttkonsentrat kan også fremstilles ved aferese (6).

1.3 Viskoelastiske analyser

1.3.1 Hva er viskoelastisk analyse?

Viskoelastiske analyser er analyser som sier noe om de viskoelastiske egenskapene som finnes i blodet hos en pasient. Viskoelastiske egenskaper er kinetiske egenskaper blodet har for å sette i gang klotdannelse i hemostasen, danne et sterkt nok klot til å stoppe en eventuell blødning og å fjerne klotet når det ikke lenger trengs. Viskoelastiske analyser gir ut både spesifikke tallverdier på en rekke parametere og en grafisk framstilling på hvordan disse samarbeider gjennom hele hemostaseprosessen. Disse resultatene vil fortelle om blødningen til pasienten skyldes en naturlig kirurgisk blødning eller om det er en unormal blødning (12).

1.3.2 Dagens viskoelastiske analyser

De to mest vanlige viskoelastiske analysene som benyttes i klinikken i dag er tromboelastografi og rotasjonstromboelastometri. Disse to analysemetodene er nokså like, men har litt ulike analyseprinsipp og bruker ulike parametere for å presentere tallverdier. Disse analysemetodene er analyser som ofte brukes i akutte situasjoner (traume), ved fødsel eller ved planlagte større operasjoner, slik som hjertekirurgi eller levertransplantasjon. En fullblodsprøve på citratglass blir tatt av pasienten. Fra denne prøven analyseres ulike parametere som forteller noe om klotdannelse, klotstyrke og klotopløsning. Parameterne blir målt enten ved elektromekanisk deteksjon eller optisk deteksjon (13). Ut ifra disse målingene blir det dannet en graf som vil vise både kvantitative og kvalitative målinger av de viskoelastiske egenskapene som er viktige for normal hemostase og fibrinolyse. Grafen og analyseresultatene kan potensielt være til stor hjelp for legene og kirurgene som har rekvirert analysene. Resultatene gir dem veiledende informasjon om blodtransfusjon er nødvendig eller om det kreves en justering av allerede igangsatt blodtransfusjon (13).

1.3.3 Hvorfor trenger man viskoelastiske analyser?

Grunnen til at man vil vite om blødningen skyldes en kirurgisk blødning eller om det er en unormal blødning er at man kan potensielt senke behovet for transfusjon av blodprodukter. De analysesvarene man får ut ifra viskoelastiske analyser vil kunne fortelle om pasienten for eksempel har for lite trombocytter til å kunne stoppe blødningen, og man gir et blodprodukt som erstatter kun denne mangelen. Alternativet er å gi en standard "pakke" med blodprodukter som inneholder både erytrocytter, plasma og trombocytter (14). Dette vil da være unødvendig hvis pasienten kun egentlig har behov for tilførsel av trombocytter for å stanse blødningen. Grunnen til at man vil minimere blodtransfusjon til kun det som er helt nødvendig er blant annet at pasienten kan utvikle allo-antistoffer. Dette er antistoffer som pasienten vil utvikle hvis blodproduktet som mottas inneholder antigener som pasienten ikke har selv. Dette kan være uheldig med tanke på eventuelle senere blodtransfusjoner hvor man da må gi mer spesifikt blod som ikke inneholder disse antigenene som pasienten har utviklet antistoff mot. Utvikling av allo-antistoff fører derfor til større og mer tidkrevende utredning for å finne forenlig blod til pasienten ved en senere anledning (7).

En annen grunn til at man vil minimere bruken av transfusjon er at det kan oppstå transfusjonsreaksjoner. Transfusjonsreaksjoner er reaksjoner som skjer hos pasienten hvis han/hun har antistoffer mot noen av komponentene som finnes i blodet pasienten mottar. Man

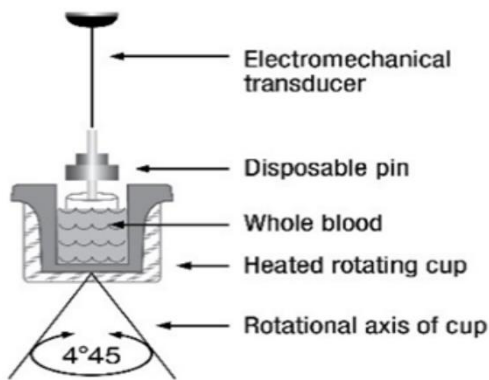
skal alltid gi forlikelig blod til en pasient, men uforutsette reaksjoner med allo-antistoffer eller menneskelige feil kan forekomme. Hemolytiske transfusjonsreaksjoner, som er at pasienten reagerer mot de røde blodcellene, deles inn i akutt intravaskulær hemolysereaksjon og ekstravaskulær hemolysereaksjon. Den akutte er mer alvorlig, og kan i verste fall føre til at pasienten dør hvis transfusjonen ikke stopper. Det finnes også andre typer transfusjonsreaksjoner som for eksempel septisk transfusjonsreaksjon hvor blodproduktet har inneholdt mikrober. Dette kan føre til sepsis hos pasienten. Pasienten kan også være allergisk mot noe som det finnes spor av i blodproduktet, og pasienten kan få en såkalt allergisk transfusjonsreaksjon (7).

1.4 Tromboelastografi (TEG)

Tromboelastografi (TEG) er en analysemetode som gir et bilde på de viskoelastiske egenskapene, slik som klotdannelse, klotstyrke og klotopløsning, til en blødende pasient. Dette gjøres ved å måle ulike parametere som gir informasjon om pasientens koagulasjonsevne. TEG er ingen ny analysemetode. Prinsippet ble allerede beskrevet i 1948 av Dr. Helmut Hartert fra Tyskland (13), og har siden da utviklet seg til å bli en viktig helautomatisk analyse som benyttes på sykehus verden over, også på St. Olavs hospital i Trondheim (15).

1.4.1 Analyseprinsipp

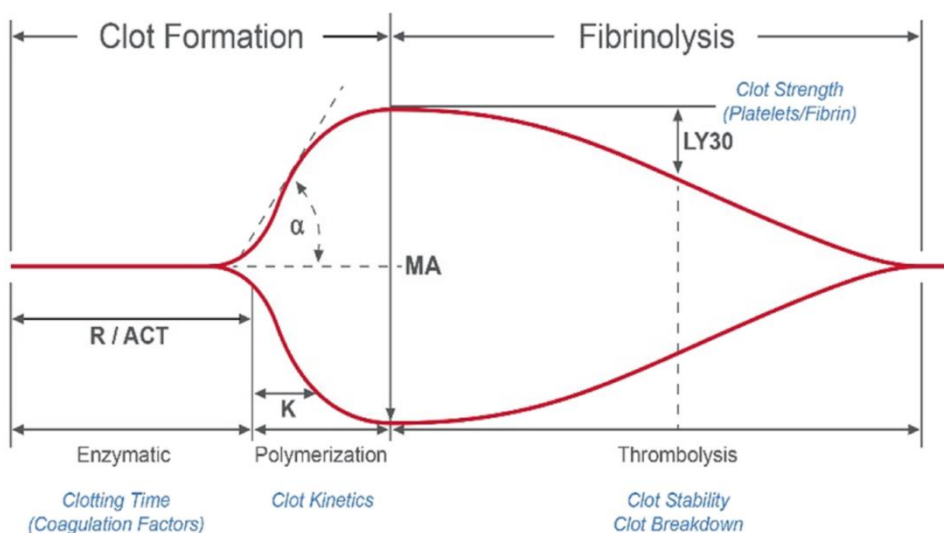
TEG benytter seg av fullblod fra en citratprøve. Blodet tilsettes i en kyvette som står i en varmeblokk som konstant roterer. Dette er for å simulere forhold som temperatur og strømninger som man finner i venøs blodstrøm inne i kroppen (in vivo). En pinne vil så bli ført ned i kyvetten. Pinnen er koblet til en sensor som detekterer motstanden pinnen møter i prøven. En prinsippsskisse kan sees på figur 1.4. Etter hvert som koagulasjonen i blodet starter, vil pinnen møte større og større motstand. Tiden det tar før klotdannelsen starter, klotstyrken og klotopløsningen avhenger av pasientens trombocytter, fibrinolysen og andre koagulasjonsfaktorer. Alt dette detekteres av en elektromekanisk transduser som via en datamaskin overfører disse målingene til tallverdier og framstiller resultatene som en graf som viser ulike variabler som representerer de ulike koagulasjonstrinnene. Disse målingene blir så sammenliknet med normalverdier og vil dermed gi et bilde på hemostasestatusen til pasienten. Da kan man finne ut om pasienten har normal hemostase eller om pasienten har for lave verdier av vesentlige koagulasjonsfaktorer eller dårlig fibrinolyse (13).



Figur 1.4 (13): Analyseprinsippet for TEG. Viser hvordan oppsettet med pinnen i kyvetten gjør det mulig å detektere koagulasjon i en blodprøve via en elektromekanisk transduser.

1.4.2 TEG 6s

TEG 6s er den nyeste av TEG-analysemaskinene som er på markedet og har et litt annet analyseprinsipp enn de tidligere TEG-modellene. En fotodiode sørger for optisk deteksjon av klotdannelse i bunnen av prøvekommeret. Vibrasjoner i kammeret sørger for at blodprøven vibrerer og danner sinusbølger i kammeret. Frekvensen til denne vibrasjonen detekteres og analyseres av en fotodetektor. Jo større klotdannelse, jo større frekvens. Den detekterte frekvensen omgjøres til kjente TEG-parametere og visualiseres på en graf (16). Figur 1.5 viser hvordan en slik graf kan se ut.



Figur 1.5 (13): Viser en typisk graf som dannes ut ifra de ulike parametrene som måles under en TEG-analyse. Grafen visualiserer tiden det tar før klotet dannes (R), tiden det tar før klotet når en viss størrelse (K), klotstyrken (MA), hvor raskt klotet blir sterkere (α -vinkel), og hvor fibrinolysen starter og hvor sterkt koagelet er etter 30 minutter (LY30).

TEG 6s kan måle 4 forskjellige analyser samtidig. Dette kan den gjøre på grunn av et mikrofluidkammer med fire forskjellige kanaler. Kammeret kan analysere kaolinaktiveringstest (CK), funksjonell fibrinogen-test (CFF), RapidTEG-test (CRT) og kaolinaktivert og heparinase-test (CKH) i de ulike kanalene samtidig, se tabell 1.1 for oversikt over de ulike analysene. For oversikt over de ulike parameterne som måles, se tabell 1.2. For analysene CK, CRT og CKH måles alle disse parameterne, men for den siste analysen, CFF, måles kun MA. Denne verdien brukes til å beregne funksjonell fibrinogen-konsentrasjon (FLEV i g/L^{-1}) (17).

Tabell 1.1: Tabellen viser en oversikt over de ulike analysene som er tilgjengelige på TEG 6s samt analysenes funksjon og hvilke reagenser de bruker.

CK	Reagenset inneholder kaolinaktivator. Denne analysen måler den indre koagulasjonsveien (13).
CRT	Reagenset inneholder både tissue faktor og kaolin som aktivatorer. Denne analysen måler både den ytre og den indre koagulasjonsveien (13).
CKH	Reagenset inneholder kaolinaktivator og heparinase for å nøytralisere heparin. Denne analysen måler heparinets effekt når heparin brukes sammen med aktivatorer (13).
CFF	Reagenset inneholder tissue faktor og en inhibitor som blokkerer trombocyttenes bidrag i klotdannelse. Denne analysen måler hvor mye fibrinogen bidrar til klotstyrken når trombocytterne er inhiberte (13).

Tabell 1.2: Tabellen viser en oversikt over de ulike parametrene som blir målt på TEG 6s, samt hva disse parametrene forteller om den hemostatiske tilstanden i blodet.

R	R (reaksjonstiden) er parameterverdien som viser hvor lang tid det tar før koagulasjonsprosessen starter i prøven. Tiden starter når pinnen settes ned i kyvetten og stopper når det detekteres en klotamplitude på 2mm. Måleenheten er minutter. For CRT-testen benyttes tissue faktor sammen med kaolin for å gjøre analysen raskere. Derfor kalles R-verdien i CRT-testen for «TEG-activated clotting time» (TEG-ACT). Denne parameteren har samme prinsipp, men måles i sekunder i stedet for minutter da koagulasjonsprosessen starter raskere etter tilsats av tissue faktor (17).
----------	--

K	K (kinetisk tid - hvor lang tid det tar å danne klot) er tiden fra R stopper å måle til klotamplituden når 20 mm, altså tiden det tar fra klotamplituden har steget fra 2 til 20 mm. Forteller hvor raskt klotdannelse hos pasienten skjer. Måleenheten er også her minutter (17).
MA	MA (maksimal amplitude) sier noe om den maksimale styrken til koagelet. Vil være høyeste punkt på grafen, og måles i millimeter (17).
α -vinkel	α -vinkelen, eller koagulasjonsvinkelen, er den vinkelen som dannes mellom en tangentlinje som går fra det punktet hvor R-verdien stopper målingen og opp til den dannede kurven. Denne vinkelen måles i grader og sier noe om hvor bratt kurven stiger, og dermed sier den noe om hvor raskt styrken i det dannede koagelet øker (17).
LY30	LY30 er en parameter som måler fibrinolysen etter at analysen har kjørt i 30 minutter fra koagelet nådde sin maksimale styrke (MA-verdien). Her sammenliknes styrken i koagelet etter 30 minutter med koagelets styrke ved MA. Verdien kommer ut som prosent redusert styrke (17).
LY60	LY60 måler det samme som LY30, men etter 60 min i stedet for 30 min (17).

R-verdien sier noe om hvor lang tid det tar før koagulasjonen starter, og representerer dermed koagulasjonsfaktoraktiviteten. En unormalt høy R-verdi indikerer derfor at en eventuell blødning ikke stopper da pasienten har for lite av disse viktige koagulasjonsfaktorene. Pasienten bør behandles med frossent plasma for å tilføre flere koagulasjonsfaktorer og raskere stoppe blødningen (13). α -vinkelen representerer kaskaden trombin utløser for omdannelse av fibrinogen til fibrin. Er denne vinkelen mindre enn normalt kan pasienten bli behandlet med produkt som inneholder mye fibrinogen som kan bli omgjort til fibrin. MA vil si noe om hvor mye trombocytter pasienten har ved å se hvor sterkt koagelet er. Er denne verdien lav kan det indikere at pasienten har lavt trombocyttnivå og dermed kan ha behov for transfusjon av trombocyttkonsentrat. En høy LY30-verdi vil signalisere en unormalt rask fibrinolyse og pasienten bør bli behandlet med antifibrinolytiske medikamenter. Er verdien derimot lav bør pasienten bli behandlet med antikoagulerende medikamenter for å forhindre trombedanneleser (18).

1.5 Rotasjonstromboelastometri (ROTEM)

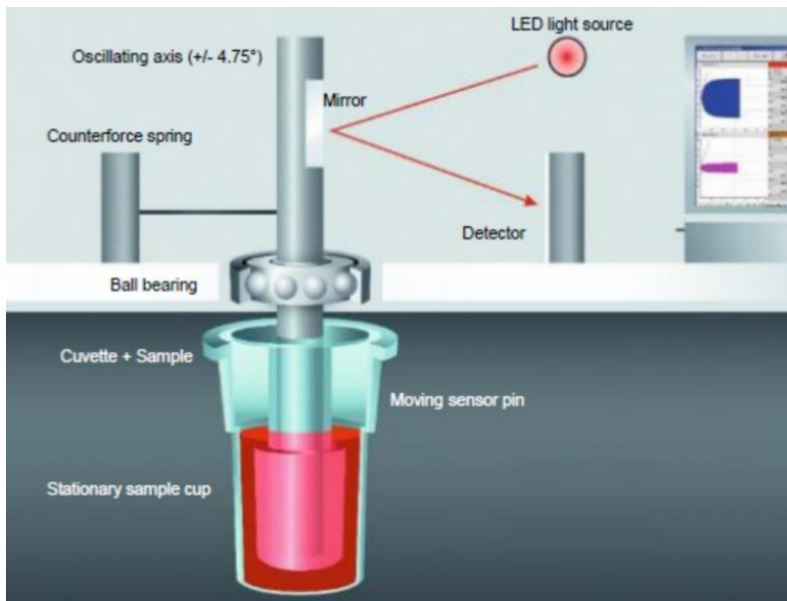
Rotasjonstromboelastometri (ROTEM) er en viskoelastisk analysemetode som i likhet med TEG måler alle stegene av klotdannelse og fibrinolyse i blodet som analyseres (18).

ROTEM Delta er det instrumentet som er mest i bruk for øyeblikket, mens ROTEM Sigma er det nyeste instrumentet (13). ROTEM Delta er et automatisk analyseinstrument, men krever manuell pipettering. ROTEM Sigma er derimot utformet slik at man ikke trenger å pipettere manuelt og er dermed et helautomatisk analyseinstrument (17). Dette gjør at instrumentet blir lettere å bruke og reduserer også muligheten for å gjøre pipetteringsfeil. Instrumentene utfører flere analyser, blant annet INTEM, EXTEM, HEPTM, FIBTEM og APTM. Disse analysene har igjen ulike parametere; klotdannelse (CT), klotdannelsestid (CFT), α -vinkel (α), amplitude 10 minutter etter klotdannelse (A10), maksimal klotfasthet (MCF), lyseringsindeks 30 (LI 30) og maksimal lysring (ML) (13).

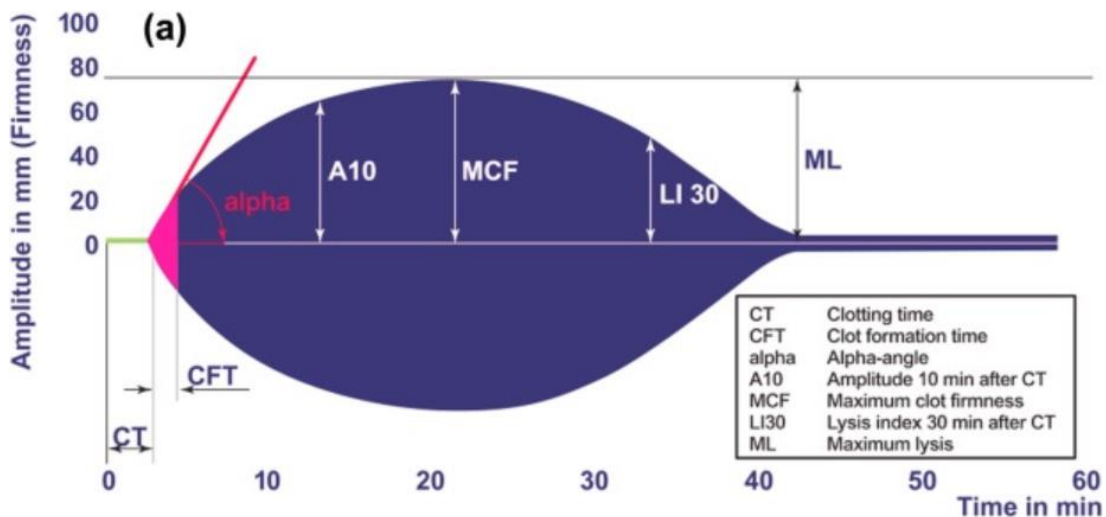
1.5.1 Analyseprinsipp

ROTEM Sigma bruker et kassetbasert system med tørre reagenser til analysering av pasientprøver (13). Analyseringsprosessen starter med at en kassett settes inn i instrumentet. Et rør med citrat-blod settes ned i kassetten og instrumentet trekker da selv ut blod fra røret. Det trekkes automatisk ut nok blod til å gå gjennom alle analyse-kanalene i kassetten. Blodet blir så tilsatt kalsium og aktivatorer, blant annet kaolin, for å sette i gang koagulasjonsprosessen (17). Kalsium tilsettes for å aktivere koagulasjonsfaktorene i blodet. Både bruk av citrat-blod og kaolin har sine fordeler. Bruk av citratblod gjør at prøven er holdbar i 2 timer etter prøvetaking, og tilsetting av kaolin fører til at tiden det tar å få resultatet på prøven reduseres (18). Neste steg i analyseprosessen er at blodet blir transportert til en prøvekoppe som står i en varmeblokk (17). En sylindrerformet sensor-pinne blir satt ned i prøvekoppen slik at det blir et lite gap mellom veggen av prøvekoppen og pinnen. Pinnen har en roterende bevegelse på $\pm 4,75^\circ$ som påvirkes av tilstanden til blodet. Dersom blodet er flytende vil ikke bevegelsen til pinnen bli påvirket, men jo sterkere klotdannelsen i blodet blir, jo mer vil pinnens roterende bevegelse hindres. Rotasjonen til pinnen er omvendt proporsjonal med den viskoelastiske klotstyrken. Denne proporsjonaliteten detekteres optisk i instrumentet ved at en lyskilde (LED-lys) blir sendt inn i et speil på sensor-pinnen og videre til en detektor. For illustrasjon av analyseprinsippet, se figur 1.6. Det dannes deretter en graf som visualiserer resultatene av analysen (13). Figur 1.7 viser hvordan en slik graf kan se ut. Selv om

analysering på de tidligere ROTEM-instrumentene krever mer manuelt arbeid enn hos ROTEM Sigma, er selve analyseprinsippet likevel det samme (13).



Figur 1.6 (13): Analyseprinsippet for rotasjonstromboelastometri (ROTEM). Figuren viser hvordan koagulasjonen i blodet detekteres ved hjelp av en roterende sensorpinne, et speil, en lyskilde og en detektor.



Figur 1.7 (19): Under analysering med ROTEM blir det dannet en graf som visualiserer resultatene av de ulike parametrene som måles. Grafen viser hvor lang tid det tar før klotet dannes (CT), hvor lang tid det tar for klotet å nå en viss størrelse (CFT), hvor raskt klotstyrken øker (α -vinkel), klotstørrelsen etter ti minutter (A10), hastigheten av fibrinolysen (LI30) og graden av fibrinolyse i forhold til maksimal klotstyrke (ML).

1.5.2 Tilgjengelige analyser på ROTEM Sigma

ROTEM Sigma har fem ulike analyser den kan utføre. Instrumentet bruker to ulike typer kassetter, og hver kassett kjører fire analyser hver. Den ene kassetten utfører analysene INTEM, EXTEM, FIBTEM og APTEM, mens den andre kassetten utfører analysene INTEM, EXTEM, FIBTEM og HEPTEM (20). For oversikt og informasjon om hver analyse, se tabell 1.3. Ved hver analyse måles det en del parametere. For oversikt og informasjon om parametrene til ROTEM Sigma, se tabell 1.4.

Tabell 1.3: Tabellen viser en oversikt over de tilgjengelige analysene på ROTEM Sigma samt analysenes funksjon og hvilke reagenser de bruker.

INTEM C	Funksjonen til INTEM-analysen er å vurdere aktiveringen av det indre koagulasjonssystemet. Det brukes et reagens som inneholder ellaginsyre-aktivator (13).
EXTEM C	Funksjonen til EXTEM-analysen er å vurdere det ytre koagulasjonssystemet. Det brukes et reagens som inneholder tissue faktor-aktivator (13).
HEPTEM C	I HEPTEM-analysen brukes et reagens som inneholder ellaginsyre-aktivator og heparinase. HEPTEM-analysen brukes i kombinasjon med og sammenlignes med INTEM-analysen og brukes for å vurdere effekten av heparin (13).
FIBTEM C	I FIBTEM-analysen brukes det et reagens som inneholder tissue faktor og cytochalin D. Cytochalin D hindrer blodplater i å bidra i dannelsen av klot. FIBTEM er altså en analyse som vurderer om fibrinogen bidrar til klotstyrke uten påvirkning av blodplater. Denne analysen brukes i kombinasjon med og sammenlignes med EXTEM-analysen (13).
APTEM C	APTEM-analysen bruker et reagens som inneholder aprotinin som inhiberer fibrinolyse. Analysen gjør det mulig å skille mellom «blodplatemediert klotsammentrekning» og fibrinolyse (13).

Tabell 1.4: Tabellen viser en oversikt over de ulike parametrene som blir målt på ROTEM Sigma, samt hva disse parametrene forteller om den hemostatiske tilstanden i blodet.

Klotdannelse (CT)	CT er en parameter som viser hvor lang tid det tar fra analysen starter til det er detektert at fastheten til klotet er 2 mm. Måleenheten er sekund (13). CT-verdien forteller noe om tiden det tar før blodet starter å koagulere og er ofte forhøyet ved tilstander hvor mengden koagulasjonsfaktorer i blodet er redusert. Dette kan for eksempel forekomme ved tilstander som de arvelige sykdommene hemofili A eller B (18).
Klotdannelsestid (CFT)	CFT er tiden som går fra fastheten til klotet har en amplitude på 2 mm til det har en amplitude på 20 mm, og måles i sekunder. CFT-verdien sier derfor noe om hvor lang tid det tar for klotet å nå en viss størrelse. Ved dette tidspunktet i koagulasjonen foregår det fibrinaktivering og fibrinpolymerisering (13).
α-vinkel (α)	α -vinkel er en parameter som viser vinkelen som dannes når man tegner en tangentlinje fra CT opp til stigningen av kurven. Måleenheten er grader. α -vinkelen sier noe om hvor raskt styrken av koagelet øker. (13). Størrelsen på vinkelen gjenspeiler fibrindannelsen i blodet. Jo mer fibrin som blir dannet, jo større blir α -vinkelen (2).
Amplitude 10 min etter CT (A10)	A10 er størrelsen på amplituden ti minutter etter CT, og sier noe om hvor mye fibrinogen og trombocytter bidrar til styrken til klotet. Måleenheten er mm (13).
Maksimal klotfasthet (MCF)	MCF er en parameter som viser den største amplituden, altså tidspunktet hvor klotet er sterkest, og måles i mm. Den sier noe om hvor stor mengde trombocytter og fibrinogen blodet inneholder. Mengden trombocytter og fibrinogen finner man ved å måle styrken til klotet (13).
Lyseringsindeks 30 (LI30)	LI30 er en parameter som måler amplituden til kurven 30 minutter etter måling av CT. Måleenheten er prosent. Man finner ut hvor stor prosent av klotet som er igjen i forhold til hvor sterkt klotet var ved måling av MCF. LI30 sier noe om fibrinolysen i blodet og grafen visualiserer hastigheten av fibrinolysen. En lav LI30-verdi indikerer at fibrinolysen

	går for raskt, mens en høy LI30-verdi indikerer at fibrinolysen går for sent (13).
Maksimal lysering (ML)	ML (%) viser graden av fibrinolyse i forhold til MCF. Man måler altså hvor mye fibrinolysen har påvirket fastheten til klotet fra målingen av MCF til klotet ikke løses opp mer (13).

1.6 Formålet med oppgaven

Formålet med denne oppgaven er å ut ifra en litteraturgjennomgang gi en oversikt over TEG 6s og ROTEM Sigma sine parametere og hvordan de ulike parametrene til de to metodene korrelerer med hverandre. Litteraturgjennomgangen skal også resultere i en presentasjon av forskning og utprøving som er gjennomført på ulike pasientgrupper ved bruk av disse to analysemetodene. Fra dette skal oppgaven prøve å belyse fordeler og ulemper med slike viskoelastiske analyser som analysemetodene TEG og ROTEM er.

I tillegg skal statistiske beregninger benyttes for å verifisere referanseområder for ulike parametere på TEG 6s og ROTEM Sigma. Til dette benyttes det rådata fra en utprøving gjennomført av Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs Hospital i januar 2021. Hensikten med verifiseringen er å finne ut om det etablerte referanseområdet fra produsenten direkte kan overføres og benyttes av avdelingen.

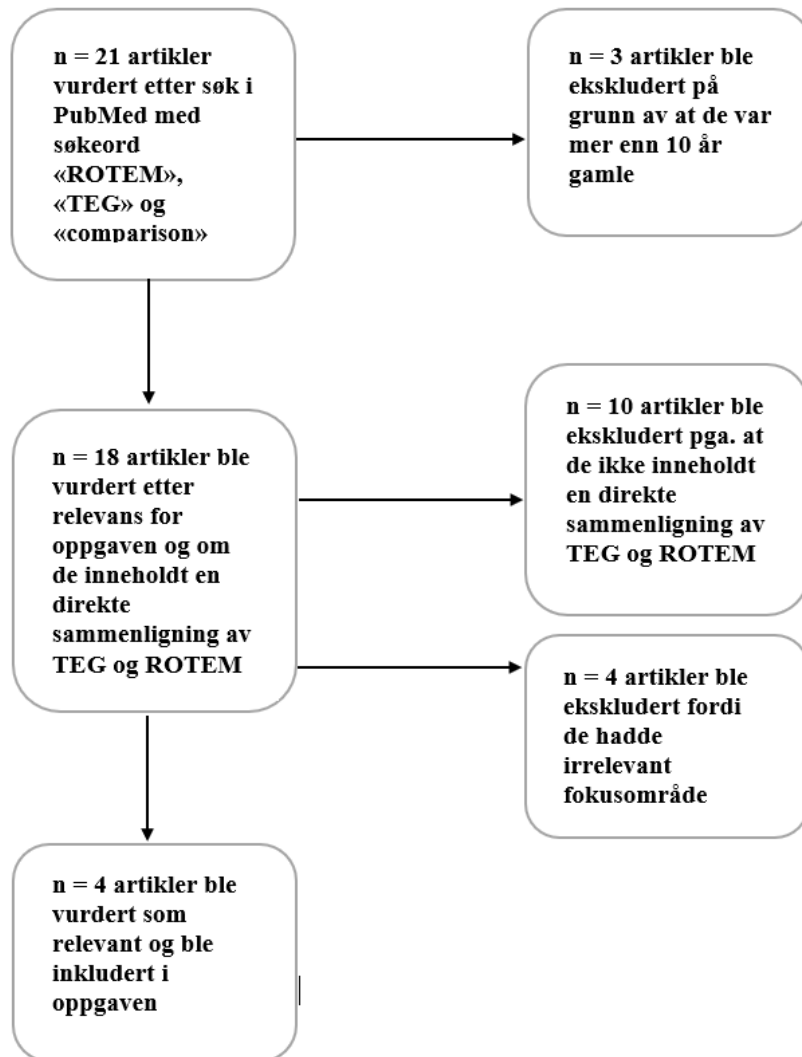
Det at formålet av oppgaven er todelt gjør at de to delene er adskilt videre i oppgaven. Materiale og metode-, resultat- og diskusjonsdel for litteraturgjennomgangen blir heretter omtalt som Del 1, og verifisering av referanseområdene blir omtalt som Del 2.

2. Materiale og metode

2.1 Del 1

Litteraturgjennomgangen er basert på fagbøker, dokumentasjon fra produsentene, søk i den medisinske databasen PubMed og gjennomgang av anbefalte kilder fra veiledere Kirsti Walstad, Bente Vik Sletta og Anne Rø ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs hospital. Fagbøkene som ble benyttet var pensumbøker i emnene “Medisinsk laboratorieteknikk 5A Hematologi og hemostase” og “Medisinsk laboratorieteknikk 5B Immunhematologi” ved bioingeniørutdanningen ved NTNU i Trondheim. Dokumentasjon fra produsentene av TEG 6s og ROTEM Sigma, samt andre anbefalte kilder, ble tildelt fra veilederne av oppgaven. For innledende teori ble det gjennomført et søk i databasen PubMed hvor over 20 artikler ble vurdert ut ifra blant annet utgivelsesår og relevans for oppgaven. Søkeordene som ble benyttet var “Hemostasis”, “Viscoelastic analysis”, “Thromboelastography”, “TEG”, “TEG6s”, “Rotational thromboelastometry”, “ROTEM” og “ROTEM Sigma”.

For å finne ut hvordan de ulike parametrene benyttet hos analyseinstrumentene TEG 6s og ROTEM Sigma korrelerer ble det gjennomført et systematisk litteratursøk. I databasen PubMed ble søket “comparison” “TEG” “ROTEM” utført. Dette søket resulterte i 21 artikler. Disse artiklene ble gjennomgått og vurdert ut ifra relevans og utgivelsesår. Alle artikler som var eldre enn 10 år (eldre enn 2011) ble ikke vurdert. I tillegg ble de artiklene som ikke så på bruken av TEG og ROTEM sammenliknet med andre viskoelastiske analyser, samt de artiklene som kun så på spesifikke tilstander hos en pasientgruppe, ikke vurdert som relevante. Dette fordi denne oppgavens fokus var å finne ut hvordan TEG og ROTEMs parametere korrelerer med hverandre og hvilke eventuelle fordeler og ulemper som finnes hos disse analysemetodene. Spesielt artikler som omhandlet de nyeste versjonene TEG 6s og ROTEM Sigma ble vurdert som relevant for oppgaven. For oversikt over utvelgelsesprosessen ble et flytdiagram laget, se figur 2.1.



Figur 2.1: Flyttdiagram som viser utvelgelsesprosessen av artikler brukt i den vurderende delen av oppgaven.

2.2 Del 2

Referanseområdet for de to analyseinstrumentene TEG 6s og ROTEM Sigma ble forsøkt verifisert ut ifra tildelt rådata fra en utprøving gjennomført av AIT ved St. Olavs hospital i januar 2021. Rådatamaterialet bestod av 27 prøveresultater fra TEG 6s og 24 prøveresultater fra ROTEM Sigma for deres ulike parametere. Prøvematerialet benyttet i utprøvingen kom fra friske blodgivere. Det ble gjort statistiske beregninger av hver parameter for hver prøve, og gjennomsnitt, standardavvik (SD), median, variasjonskoeffisient (CV) og 5. og 95. persentiler ble beregnet ved bruk av Excel. For at referanseområdet skal verifiseres må 90% av prøveresultatene fra utprøvingen være innenfor oppgitt referanseområde fra produsenten (21).

3. Resultater

3.1 Del 1

Etter søk i databasen PubMed ble 21 artikler vurdert opp mot vår problemstilling for denne oppgaven. Artiklene ble vurdert ut ifra utgivelsesår og relevans. Tabell 3.1 gir en oversikt over de fire artiklene som ble vurdert som relevant og dermed videre diskutert i oppgaven. For fullstendig oversikt over alle 21 artikler fra søket, se vedlegg 1.

Tabell 3.1: Oversikt over de fire artiklene som ble vurdert som relevante av de 21 artiklene som resulterte fra søket "comparison" "TEG" "ROTEM" i databasen PubMed. Tittel, forfatter, utgivelsesår og tidsskrift, fokusområde og artikkelens hovedfunn/konklusjon er presentert.

Tittel	Forfatter, utgivelsesår og tidsskrift	Fokusområde	Hovedfunn/konklusjon
Comparison between the new fully automated viscoelastic coagulation analysers TEG 6s and ROTEM Sigma in trauma patients: A prospective observational study (17).	Ziegler et al. Nov 2019 European Journal of Anaesthesiology	Sammenlikning av TEG 6s og ROTEM Sigma i traumepasienter.	Sterk korrelasjon mellom flere av de korresponderende parametere på TEG 6s og ROTEM Sigma.
Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding (22).	Wikkelsø et al. Aug 2016 Cochrane Database of Systematic Reviews	Blødende pasienter. De fleste studiene som ble brukt inkluderte hjertekirurgi-pasienter.	Studien fant ut at det alt i alt er en fordel med transfusjon veiledet med TEG eller ROTEM i blødende pasienter. Forfatter konkluderer derimot med at det finnes lite bevis og at det må gjøres studier i andre akutte situasjoner og i andre pasientgrupper.

Tittel	Forfatter, utgivelsesår og tidsskrift	Fokusområde	Hovedfunn/konklusjon
Comparison between thromboelastography and thromboelastometry (20).	Sakai T. Des 2019 Minerva Anesthesiologica	Sammenlikning av TEG og ROTEM.	En del forskjeller i sensitivitet, reproduserbarhet, kostnader, fibrinolyse-deteksjon, evaluering av trombocytffunksjon mm. mellom TEG og ROTEM.
TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? (23).	Sankarankutty et al. Aug 2012 World Journal of Emergency Surgery	Sammenlikning av TEG og ROTEM i traumepasienter.	Både TEG og ROTEM kan potensielt brukes i behandling, men de ulike aktivatorene brukt i de forskjellige metodene gjør at de to metodene ikke kan brukes om hverandre, og dermed er det vanskelig å sammenligne resultatene direkte.

De fire artiklene som ble vurdert viste alle til enten egen forskning eller henviste til andres forskning på fagområdet viskoelastiske analyser, og da mer spesifikt på å sammenlikne TEG og ROTEM opp mot hverandre og opp mot andre tilsvarende analysemetoder. Kun en av dem, Ziegler et al. (17) sammenliknet de nyeste versjonene av TEG og ROTEM, TEG 6s og ROTEM Sigma, opp mot hverandre. Det ble funnet at denne artikkelen er den eneste artikkelen som sammenlikner de nyeste versjonene, og dette var grunnen til at denne studien ble vurdert som relevant. Alle fire så på fordelene med bruk av slike analysemetoder, og noen av de om de eventuelt kan brukes om hverandre. Tre av artiklene (Wikkelsø et al. (22), Sakai (20) og Sankarankutty et al. (23)) var omfattende litteraturstudier som så på og sammenliknet forskning fra mange andre publiserte artikler. Ziegler et al. (17) hadde utført forsøk og analyser selv, og er dermed den eneste enkeltstudien som ble vurdert. De artiklene som satte de ulike parametrene og analysene tilgjengelig på TEG og ROTEM opp mot hverandre, hadde samme oppfatning om hvilke parametre og analyser som var tilsvarende på de to instrumentene, se tabell 3.2 og 3.3. På denne måten gjorde de blant annet statistiske beregninger på prøver som var kjørt samtidig på TEG og ROTEM, og fant om det var signifikante forskjeller mellom disse resultatene fra samme pasientprøve.

Tabell 3.2: Oversikt over de korresponderende parametrene til TEG og ROTEM. N/A står for «not available».

TEG	ROTEM
Reaksjonstid (R) (min)	Klotdannelse (CT) (s)
Kinetisk tid (K) (min)	Klotdannelsestid (CFT) (s)
α -vinkel (grader)	α -vinkel (grader)
N/A	A10 (mm)
Maksimal amplitude (MA) (mm)	Maksimal klotfasthet (MCF) (mm)
Lysering 30 (LY30) (%)	Lyseringsindeks 30 (LI 30) (%)
Lysering 60 (LY60) (%)	N/A
N/A	Maksimal lysering (ML) (%)

Tabell 3.3: Oversikt over de korresponderende analysene på TEG og ROTEM. N/A står for «not available».

TEG	ROTEM
CK	INTEM
N/A	EXTEM
CRT	N/A
CKH	HEPTEM
CFF	FIBTEM
N/A	APTEM

Ziegler et al. fant blant annet ut etter å ha analysert 105 blodprøver av 67 traumepasienter at TEG 6s-parametrene R, K og α -vinkel i analysene CK, CRT og CKH viste sterk korrelasjon med de korresponderende ROTEM Sigma-parametrene CT, CFT og α -vinkel i analysene INTEM, EXTEM og HEPTEM. Unntakene var R-parameteren på CRT opp mot CT-parameteren på EXTEM og α -vinkel på CK opp mot α -vinkel på INTEM. Disse viste kun moderat korrelasjon. Selv om korrelasjonen var sterk fant de at flere av verdiene for flere av parametrene viste signifikant forskjell for de to analysemetodene. For TEGs MA-verdi på CK, CRT og CKH analysene fant de både sterk korrelasjon og sammenlignbare verdier med korresponderende MCF-verdi på INTEM, EXTEM og HEPTEM analysene på ROTEM. De fant også at korrelasjonen var sterk mellom MA-verdien på CFF og MCF-verdien på FIBTEM analysen. Deres konklusjon var at det finnes sterk korrelasjon mellom de fleste av de

korresponderende parametrene på TEG 6s og ROTEM Sigma, men at det finnes verdier som viser signifikante forskjeller (17).

Artikkelen skrevet av Wickelsø et al. er en omfattende litteraturstudie som så på hvordan TEG og ROTEM kan veilede blodtransfusjon, og hvordan disse analysemetodene er sammenliknet med andre tilsvarende mer tradisjonelle analysemetoder. De endte til slutt opp med 17 ulike studier, med til sammen 1493 pasienter, som ble vurdert av ulike kriterier, slik som antall pasienter analysen ble utført på og om bevisene ble betraktet som lav kvalitet eller ikke. De fleste av pasientene som ble sett på var pasienter som ble hjerteoperert. I deres studie kom de blant annet frem til at bruk av både TEG og ROTEM senker dødeligheten hos blødende pasienter mer enn andre viskoelastiske metoder (7,4% vs. 3,9%). Deres konklusjon var det det finnes stadig sterkere funn på at bruken av TEG og ROTEM kan både redusere bruken av blodtransfusjon og senke dødeligheten hos blødende pasienter. De kommenterte også at deres konklusjon kom fra studier av hjerteopererte pasienter, og at mengden av funn ennå var lav. De mente at det fortsatt er behov for mer forskning og studier som ser på akutsituasjoner og andre pasientgrupper for å gi en konklusjon som er gjeldende for alle (22).

Artikkelen skrevet av Sakai kom fram til at TEG og ROTEM ikke kan bruke resultatene fra de korresponderende parametrene om hverandre. Den fant blant annet ut at de mekaniske ulikhetene mellom instrumentene har en signifikant effekt på resultatene de gir ut. Det at instrumentene benytter ulike typer reagenser kan også være en grunn til at det er små forskjeller i resultatene fra de korresponderende parametrene. Artikkelen konkluderte med at det er forskjeller mellom TEG og ROTEM når det gjelder både diagnostisk sensitivitet, teknisk håndtering og reproduserbarhet, logistikk og drifts- og vedlikeholdskostnader, resultatene av estimering av fibrinogennivå, detektering av fibrinolyse, vurdering av blodplatefunksjon og evne til å gi ut resultater raskere. Den konkluderer også med at bruk av TEG og/eller ROTEM fører til et redusert behov for blodprodukter hos blødende pasienter, men den fant ikke ut om den ene metoden var bedre enn den andre. Sakai diskuterer også kort at det har kommet nye versjoner for begge metodene, og artikkelen peker på noen fordeler med disse. Artikkelen påpeker at det ikke finnes noen funn eller forskning på de nyeste versjonene enda (20).

Artikkelen skrevet av Sankarankutty et al. er en litteraturstudie som etter en vurdering og utvelgelse endte opp med fire relevante studier som sammenliknet metodene TEG og ROTEM som viskoelastiske analyser. En av disse fire studiene så på pasienter under levertransplantasjon, den andre så på hjerteopererte, den tredje gjorde analyser på kommersielt plasma, og den siste sammenliknet de to metodene ved å se på ulike tekniske komponenter. I tillegg så de på 24 studier som så på bruken av viskoelastiske analyser på traumepasienter. Deres undersøkelser kom også fram til at ikke alle parameterne korrelerer og at det finnes signifikante forskjeller mellom analysesvarene, og dermed at de ikke kan brukes om hverandre. Artikkelen konkluderte med at både TEG og ROTEM er analyser som potensielt kan diagnostisere koagulopati, veilede blodtransfusjon og forutsi utfallet hos blødende traumepasienter, men at forskjellene i bruk av ulike aktivatorer gjør at verdiene ikke kan sammenliknes direkte. De mente at standardisering og flere større studier kreves for at disse to analysemetodene kan anbefales som en sikker metode som kan brukes på sykehus (23).

3.2 Del 2

Statistiske beregninger for hver parameter på de to ulike analysemetodene ble utført, se tabell 3.4 for TEG-parametrene og tabell 3.5 for ROTEM-parametrene. Disse beregningene, slik som gjennomsnitt, median, standardavvik, CV og persentiler (5. og 95.) ble utført for å kunne sammenlikne og eventuelt verifisere opp mot det oppgitte referanseområdet fra produsentene. Prøvematerialet som er benyttet er hentet fra friske blodgivere. For oversikt over rådatamaterialet og beregninger gjort i Excel, se Vedlegg 2 for TEG 6s og Vedlegg 3 for ROTEM Sigma.

Beregningene viser at noen av parametrene har et stort standardavvik. De parametrene med størst standardavvik er, i stigende rekkefølge, APTEM CFT (SD = 19,9), INTEM CFT (SD = 19,3), EXTEM CFT (SD = 18,0) og CRT TEG-ACT (SD = 12,5). Disse parametrene har også store referanseområder i tillegg til at de har den største forskjellen mellom median og gjennomsnitt.

Man kan også se at noen av parametrene har en stor variasjonskoeffisient. De parametrene med størst variasjonskoeffisient hos ROTEM Sigma er EXTEM CFT (CV = 24,4 %), INTEM CFT (CV = 24,4 %), APTEM CFT (CV = 24,1 %) og FIBTEM MCF (CV = 23,1 %). I tillegg har også FIBTEM A5, FIBTEM A10 og FIBTEM A20 en variasjonskoeffisient på over 20%.

Hos TEG 6s var det CRT R (CV = 20,0 %), CRT K (CV = 23,5 %), CKH K (CV = 18,8) og CK K (CV = 17,6 %) som hadde størst variasjonskoeffisient.

Beregningene viser også at fem parametere hos TEG 6s og sju parametere hos ROTEM Sigma har persentilverdier som er enten høyere eller lavere enn produsentens oppgitte referanseområde. Hos seks ROTEM Sigma-parametere er verdien til 95. persentilen høyere enn den største verdien i referanseområdet. Hos én av ROTEM Sigma-parametere er det derimot verdien til 5. persentilen som er mindre enn den laveste verdien i referanseområdet. Resultatene til disse parametrene har dermed en litt høy tendens. TEG 6s har tre parametere hvor verdien til 5. persentilen er lavere enn referanseområdet og to parametere hvor verdien til 95. persentilen er høyere enn referanseområdet. Ingen av parametrene hadde persentil-verdier som avviker stort fra produsentens referanseområde. Det minste avviket var 0,1 (CKH K) mens det største avviket var 1,7 (EXTEM A5 og APTEM A5).

Tabell 3.4: Oversikt over gjennomsnittsverdi, median, standardavvik, CV, 5. persentil, 95. persentil og produsentens oppgitte referanseområde for parametere på analyseinstrumentet TEG 6s. Resultatene er basert på rådata fra en utprøving av instrumentet ved avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs hospital utført i januar 2021.

Parametre	Gjennomsnitt	Median	St. avvik	CV (%)	5. persentil	95. persentil	Oppgitt referanseområde
CK R (min)	7,0	6,7	0,8	11,4	6,0	8,3	4,6-9,1
CK K (min)	1,7	1,8	0,3	17,6	1,3	2,3	0,8-2,1
CK a-vinkel (grader)	68,4	68,5	4,0	5,8	62,8	73,8	63-78
CK MA (mm)	59,3	59,8	3,4	5,7	54,2	64,3	52-69
CRT R (min)	0,5	0,5	0,1	20,0	0,3	0,7	0,3-1,1
CRT K (min)	1,7	1,7	0,4	23,5	1,1	2,3	0,8-2,7

Parametre	Gjennomsnitt	Median	St. avvik	CV (%)	5. persentil	95. persentil	Oppgitt referanseområde
CRT a-vinkel (grader)	71,1	72,3	4,1	5,8	64,6	76,0	60-78
CRT MA (mm)	61,4	61,4	3,2	5,2	55,2	66,4	52-70
CRT TEG-ACT (sek)	101,4	97,3	12,5	12,3	81,3	116,0	82-152
CRT A10 (mm)	54,3	54,9	5,1	9,4	47,4	62,7	44-67
CKH R (min)	6,9	6,7	0,9	13,0	5,7	8,3	4,3-8,3
CKH K (min)	1,6	1,7	0,3	18,8	1,3	2,0	0,8-1,9
CKH a-vinkel (grader)	69,6	69,6	3,1	4,5	63,7	73,5	64-77
CKH MA (mm)	59,4	60,0	3,3	5,6	54,6	63,7	52-69
CFE MA (mm)	18,5	18,4	2,3	12,4	16,1	22,6	15-32
CFE A10 (mm)	17,7	18,1	2,5	14,1	14,0	21,7	15-30

Tabell 3.5: Oversikt over gjennomsnittsverdi, median, standardavvik, CV, 5. persentil, 95. persentil og produsentens oppgitte referanseområde for parametere på analyseinstrumentet ROTEM Sigma. Resultatene er basert på rådata fra en utprøving av instrumentet ved avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs hospital utført i januar 2021.

Parametre	Gjennomsnitt	Median	St. avvik	CV (%)	5. persentil	95. persentil	Oppgitt referanseområde
FIBTEM CT (sek)	60,6	60,0	6,4	10,6	51,3	71,85	46-84
FIBTEM A5 (mm)	10,6	11,0	2,3	22,0	7,0	13,85	5-20
FIBTEM A10 (mm)	11,6	12,0	2,4	20,9	7,2	15,0	6-21
FIBTEM A20 (mm)	12,3	13,0	2,7	21,7	8,0	16,0	6-21
FIBTEM MCF (mm)	12,3	13,0	2,8	23,1	7,2	16,0	6-21
EXTEM CT (sek)	59,5	60,0	6,3	10,5	49,3	69,7	50-80
EXTEM A5 (mm)	46,0	45,5	5,0	10,8	37,5	53,7	32-52
EXTEM A10 (mm)	57,0	57,0	4,4	7,7	49,3	63,85	43-63
EXTEM A20 (mm)	64,3	64,0	3,8	5,8	58,2	70,0	52-70
EXTEM MCF (mm)	66,5	67,0	3,3	5,0	61,2	71,9	55-72
EXTEM CFT (sek)	73,7	69,5	18,0	24,4	55,2	106,9	46-149
INTEM CT (sek)	181,9	183,0	8,5	4,7	167,5	193,0	161-204
INTEM A5 (mm)	43,6	43,5	5,4	12,5	36,2	52,9	33-52

Parametre	Gjennomsnitt	Median	St. avvik	CV (%)	5. persentil	95. persentil	Oppgitt referanseområde
INTEM A10 (mm)	54,1	54,0	4,7	8,7	47,0	61,9	43-62
INTEM A20 (mm)	61,0	61,0	3,8	6,3	55,2	66,9	50-68
INTEM MCF (mm)	62,8	63,0	3,7	5,8	57,2	68,0	51-69
INTEM CFT (sek)	79,0	73,0	19,3	24,4	52,6	110,8	62-130
APTEM CT (sek)	57,3	57,5	6,4	11,1	49,3	68,1	41-80
APTEM A5 (mm)	43,4	42,5	5,0	11,4	35,2	51,7	28-50
APTEM A10 (mm)	54,7	54,0	4,5	8,3	47,2	61,9	39-61
APTEM A20 (mm)	62,6	62,5	3,9	6,2	56,3	68,9	48-68
APTEM MCF (mm)	65,0	65,0	3,5	5,4	59,2	70,0	52-71
APTEM CFT (sek)	82,7	85,5	19,9	24,1	58,2	120,8	62-184

4. Diskusjon

4.1 Del 1

På bakgrunn av flere positive funn som flere av artiklene presenterte om TEG og ROTEM, kan man tenke seg at analysemetodene bør brukes på alle sykehus verden over. Derimot, som flere av artiklene påpeker, så finnes det for lite forskning til å kunne si dette helt sikkert. Som for eksempel Wikkelsø et al. poengterer når de sier at deres studie kun har sett på pasienter som har gått gjennom en hjerteoperasjon, og at deres konklusjon dermed kun kan gjelde denne pasientgruppen og ikke er gjeldende for alle. Siden det ikke ble funnet så mange studier som omhandler akkurat slike analysemetoder, og de studiene som ble funnet hadde et begrenset antall pasienter, så kan man ikke konkludere med at disse funnene gjelder for alle typer blødende pasienter på bakgrunn av de få studiene som ble vurdert.

Artikkelen av Sakai kom fram til at det finnes mekaniske fordeler og ulemper hos både TEG og ROTEM, og at det dermed er vanskelig å si hvilken av metodene som er best. Dette viser at hvert laboratorium må gjøre sine undersøkelser og finne ut hva som passer best hos dem og sitt bruk. Her spiller økonomi og andre begrensede ressurser, slik som tid og personell, en avgjørende rolle. Sakai la også fram funn på at det er betydelige forskjeller mellom TEG og ROTEM og at deres korresponderende parametere ikke kan brukes om hverandre. Det at de har litt ulike analyseprinsipper gjør at de har ulik mekanisk oppbygging. Dette, samt bruken av litt ulike reagenser og aktivatorer, kan forklare hvorfor analyseresultatene blir litt ulike.

Som for eksempel Ziegler et al. var inne på så finnes det funn som tyder på at flere parametere hos TEG 6s og ROTEM Sigma ikke korrelerer med hverandre og at de dermed ikke kan brukes om hverandre. Dette støtter også opp under at hvert laboratorium som vil benytte seg av en slik analysemetode bør velge en av dem, og etablere rutiner og prosedyrer som passer sitt bruk. Hvis de benytter seg av begge, kan det bli vanskelig å separere resultatene og feil kan lettere oppstå. Også Sankarankutty et al. fant at ikke alle de korresponderende parametere hos TEG og ROTEM korrelerte og at det var signifikante forskjeller mellom dem. Dette støtter ytterligere opp under at disse to metodene ikke kan brukes om hverandre.

Selv om det ikke finnes store mengder med studier og beviser på fordelene med disse viskoelastiske analysene var alle artiklene som ble funnet positive til bruken av TEG og/eller ROTEM. Flere av de sammenliknet metodene med tradisjonelle og standardiserte

koagulasjonsmetoder og kom fram til at TEG og/eller ROTEM var bedre på flere måter. Dette gjenspeiles også i at TEG og ROTEM allerede er tatt i bruk i mange sykehuslaboratorium rundt om i verden, for eksempel ved St. Olavs hospital, på tross av at bevismengden ikke er så stor.

Det at det ikke ble funnet så mange relevante studier kan skyldes at det å forske på og å gjøre slike analyser, på for eksempel traumepasienter, er vanskelig. Det å ta flere blodprøver til en studie på en pasient hvor livet står på spill er kanskje ikke det som bør stå i fokus i en slik situasjon. Dette kan være en forklaring på at det er så få pasienter inkludert i de forskjellige studiene. Maksimalt ble det sett på kun 1493 pasienter i artikkelen av Wickelsø et al. I tillegg kommer det ikke inn et så stort antall traumepasienter eller hjerteopererte pasienter at man kan gjøre en studie med helt like betingelser, slik som innenfor en gitt tidsramme eller med samme LOT på reagenser. Det kreves dermed også mye ressurser slik som tid, personell og økonomi for å få til gode og store nok studier til dette. Grunnen til at det kun ble funnet én artikkel som omhandlet direkte sammenlikning av TEG 6s og ROTEM Sigma, i tillegg til de overnevnte grunnene, er at disse er helt nye versjoner og har ikke vært på markedet så lenge.

4.1.1 Konklusjon

Alle de fire artiklene som ble vurdert som relevante for denne oppgaven kom frem til flere av de samme konklusjonene. Blant annet at TEG og ROTEM er analysemetoder som kan være bedre enn andre tradisjonelle metoder når det kommer til behandling av blødende pasienter. Flere av studiene kom fram til at TEG og ROTEM potensielt kan senke dødeligheten hos blødende pasienter på sykehus, og at man lettere kan finne ut om det er et transfusjonsbehov eller ikke i hvert enkelt tilfelle. Flere av studiene kom også frem til at noen av de korresponderende parameterne viste signifikante forskjeller, og at de dermed ikke kan brukes om hverandre. Dette inkluderer også studien av Ziegler et al. som så spesifikt på parameterne hos analyseinstrumentene TEG 6s og ROTEM Sigma. Ingen av studiene uttrykte meninger eller la frem beviser på at den ene metoden er bedre enn den andre. Selv om alle artiklene uttrykte positivitet til å innvie disse analysemetodene inn i standard sykehusprosedyrer, var de alle enige om at det fantes for lite forskning til å kunne si med sikkerhet at disse positive resultatene ville være gjeldende for alle ulike pasientgrupper.

4.2 Del 2

Beregningene gjort av rådatamaterialet kan tyde på at det er en sammenheng mellom størrelsen på referanseområdet og størrelsen på standardavviket hos noen av parameterne. Stort standardavvik tyder på stor spredning, og man kan derfor forvente at også referanseområdet da er større for disse parameterne. Man kan også se en forskjell mellom median og gjennomsnitt hos noen parametere. Forskjellen var for de fleste ganske liten, mens den var litt større hos noen få parametere. De parametrene med den største forskjellen var de samme som hadde stort standardavvik. En forskjell mellom median og gjennomsnitt tyder også på spredning, noe som kan forklare hvorfor akkurat disse parametrene både har et stort standardavvik og en større forskjell mellom gjennomsnitt og median. Flere av parametrene hadde også høy CV. Hos noen av parametrene kunne man se en sammenheng mellom høy CV og stort standardavvik. Hos andre parametere med høy CV var det derimot ikke en like stor sammenheng. Årsaken til dette kan være at standardavvikets absoluttverdi øker med absoluttverdien til måleresultatene. Man må altså vurdere standardavviket ut ifra gjennomsnittsverdien for å se hvor stor spredningen egentlig er. Hos noen av parametrene hvor verdien til standardavviket er nokså liten, er altså variasjonen større enn det kanskje ser ut som.

Det at persentilverdiene hos noen parametere er større eller mindre enn referanseområdet, betyr at over 10% av prøvene ikke faller innenfor det oppgitte referanseområdet. Referanseområdet kan av den grunn ikke verifiseres.

Resultatene fra utprøvingen av TEG 6s og ROTEM Sigma som benyttes i denne oppgaven er basert på et begrenset utvalg av prøver. Dette er det flere årsaker til. En av årsakene er økonomi. Analysering ved bruk av TEG 6s og ROTEM Sigma er kostbart, og man vil derfor begrense antall prøver til kun det antallet man trenger for å få et godkjent resultat. I følge AIT ved St. Olavs hospital koster for eksempel én kassett som brukes til analysering på TEG 6s omtrent 500 kr. I denne utprøvingen ble 27 prøver analysert på TEG 6s. Det kostet dermed rundt 13500 kr å gjøre denne utprøvingen på bare ett av instrumentene. Ved en fordobling av prøvemateriale hadde man kanskje fått mer korrekte resultater, men kostnadene hadde også blitt doblet. Det må derfor gjøres en vurdering av hvor stort prøvemateriale man skal benytte basert på de økonomiske midlene man har.

En annen årsak til at prøvematerialet er begrenset er tid og ressurser. Verifisering av referanseområder for disse to instrumentene kommer i tillegg til de daglige oppgavene som gjøres på laboratoriet. Dette krever ekstra tid og arbeid av de ansatte. Desto større mengde prøvematerialet som analyseres, desto mer tid og ressurser kreves. Man vil av den grunn holde antallet prøver på et nivå som gjør det mulig for laboratoriet å gjennomføre både verifiseringen og resten av arbeidet. I tillegg må man tenke på at mengden prøvemateriale må være stort nok til at verifiseringen skal kunne godkjennes.

En annen grunn til at mengden prøver er begrenset er at det kan være vanskelig å få tak i nok prøvemateriale til en slik verifisering. På grunn av begrenset tid og ressurser vil man kanskje prøve å gjøre utprøvingen i løpet av én dag. Prøvematerialet benyttet i denne utprøvingen er fra blodgivere, og det er ikke sikkert at man får nok antall prøver fra velegnede givere i løpet av én dag til å gjøre en større utprøving. Prøvematerialet bør også behandles og oppbevares så likt som mulig, så det å samle opp prøver over tid er ikke gunstig.

Ved verifisering av et referanseområde må det benyttes prøver fra minst 20 personer for å se om referanseområdet kan godtas (21). I denne verifiseringen er dette kravet nådd, men det er likevel flere faktorer som kan påvirke resultatene når utvalget er så begrenset.

En av disse faktorene er tilfeldige feil. Jo større populasjonen er, jo mindre sjanse er det for at det oppstår tilfeldige feil. I denne utprøvingen er populasjonen, eller antallet prøver, begrenset til en liten mengde av flere ulike grunner. Dette gjør at sjansen for tilfeldige feil er større. Tilfeldige feil i en så liten mengde prøver kan føre til at resultatene blir påvirket i større grad enn hvis det oppstår tilfeldige feil blant en større mengde med prøver.

Tilfeldige feil kan oppstå selv om prøvematerialet er fra blodgivere. En av prøvene kan f.eks. være fra en blodgiver som har en svakhet i koagulasjonssystemet. Dette vil kunne påvirke resultatet av denne ene prøven, som igjen vil påvirke resultatene av de statistiske beregningene som gjøres av hele prøvematerialet.

Andre ting som kan ha påvirket resultatene er blant annet feil under prøvetaking eller andre preanalytiske feil. Det er heller ikke sikkert at de oppgitte referanseområdene fra produsentene er tilpasset norske forhold.

4.2.1 Konklusjon

På grunn av flere ulike årsaker ble det benyttet en begrenset mengde prøvemateriale i denne utprøvingen. Mengden prøver er i teorien stor nok, men det er likevel flere ulemper med å bruke et såpass lite utvalg. Hvis man skulle gjort denne utprøvingen på en mer ideell måte, ville man kanskje ha benyttet et større antall prøver og hatt bedre tid og større økonomiske midler. Resultatene fra den begrensede utprøvingen på TEG 6s og ROTEM Sigma viser at noen av instrumentenes parametere har persentilverdier som er større eller mindre enn referanseområdet. Dette betyr at over 10% av prøvene ikke faller innenfor referanseområdet. Produsentenes oppgitte referanseområder kan dermed ikke verifiseres for disse parameterne. Det vil av den grunn være ugunstig å benytte noen av referanseområdene, selv om de for noen av parametrene kan verifiseres. Det vil anbefales å gjennomføre utprøvingen på nytt med nye blodgivere og kanskje større prøvematerialet for å utelukke tilfeldige feil.

Referanser

1. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):273–80.
2. Keohane EM, Otto CN, Walenga JM. *Rodak's hematology: clinical principles and applications.* 2020.
3. Chan LW-G, White NJ, Pun SH. Synthetic Strategies for Engineering Intravenous Hemostats. *Bioconj Chem.* 15. juli 2015;26(7):1224–36.
4. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res.* 1. oktober 2017;11(4):319–27.
5. Veileder for transfusjonstjenesten i Norge utgave 7.3 2017 [Internett]. Helsedirektoratet; 2017 [sitert 23. april 2021]. Tilgjengelig på:
https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/transfusjonstjenesten-i-norge-utgave-73/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf/_/attachment/inline/6222d24e-ebdc-4588-a51f-735cc17f58c6:d6b6d627e05b9f68918723bf59407db19602a601/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf
6. Hetland G, Llohn A, Kristoffersen G, Sundic T, Arsenovic M. *Klinisk transfusjonshåndbok* [Internett]. Hervig T, Kronborg J, Espinosa A, redaktører. Norsk forening for immunologi og tranfusjonsmedisin; 2017 [sitert 23. april 2021]. Tilgjengelig på:
<https://www.legeforeningen.no/contentassets/91aac334a9904f7abe1ba881fa40792a/transfusjonshandboken-010217.pdf>
7. Howard P. *Basic & applied concepts of blood banking and transfusion practices.* 5. utg. Philadelphia: Elsevier; 2020.
8. Brukerhåndbok - Blodprodukter tilgjengelig ved St. Olavs hospital [Internett]. [sitert 18. mai 2021]. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/blodbank/docs/doc_41015/
9. D'Amici GM, Mirasole C, D'Alessandro A, Yoshida T, Dumont LJ, Zolla L. Red blood cell storage in SAGM and AS3: a comparison through the membrane two-dimensional electrophoresis proteome. *Blood Transfus.* mai 2012;10(Suppl 2):s46–54.
10. Gammon RR, Devine D, Katz LM, Quinley E, Wu Y, Rowe K, mfl. Buffy coat platelets coming to America: Are we ready? *Transfusion (Paris).* 2021;61(2):627–33.
11. Brukerhåndbok - Trombocyttkonsentrat, standard [Internett]. [sitert 14. mai 2021]. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/blodbank/docs/doc_41044/
12. Shen L, Tabaie S, Ivascu N. Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis.* april 2017;9(Suppl 4):S299–308.
13. Selby R. “TEG talk”: expanding clinical roles for thromboelastography and rotational thromboelastometry. *Hematology.* 4. desember 2020;2020(1):67–75.

14. Praktisk bruk av tromboelastografi [Internett]. Bioingeniøren. [sitert 18. april 2021]. Tilgjengelig på: <http://www.bioingenioren.no/fag/fag-oversiktsartikkel/praktisk-bruk-av-tromboelastografi/>
15. Espinosa A, Ekeland MS. Tromboelastografi – nyttig når det blør? Tidsskr Den Nor Legeforening [Internett]. 7. mars 2017 [sitert 18. april 2021]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2017/03/klinisk-oversikt/tromboelastografi-nyttig-nar-det-blør>
16. Dias JD, Haney EI, Mathew BA, Lopez-Espina CG, Orr AW, Popovsky MA. New-Generation Thromboelastography: Comprehensive Evaluation of Citrated and Heparinized Blood Sample Storage Effect on Clot-Forming Variables. Arch Pathol Lab Med. 28. februar 2017;141(4):569–77.
17. Ziegler B, Voelckel W, Zipperle J, Grottke O, Schöchl H. Comparison between the new fully automated viscoelastic coagulation analysers TEG 6s and ROTEM Sigma in trauma patients: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol EJA. november 2019;36(11):834–842.
18. Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion: An ACLPS Critical Review. Am J Clin Pathol. 9. september 2019;152(4):407–22.
19. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. Am J Hematol. 2014;89(2):228–32.
20. Sakai T. Comparison between thromboelastography and thromboelastometry. Minerva Anesthesiol [Internett]. desember 2019 [sitert 3. mai 2021];85(12). Tilgjengelig på: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R02Y2019N12A1346>
21. Ozarda Y, Higgins V, Adeli K. Verification of reference intervals in routine clinical laboratories: practical challenges and recommendations. Clin Chem Lab Med CCLM. 1. januar 2019;57(1):30–7.
22. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. Cochrane Database Syst Rev [Internett]. 2016 [sitert 13. april 2021];(8). Tilgjengelig på: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007871.pub3/full>
23. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, Rizoli S. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? World J Emerg Surg. 22. august 2012;7(1):S3.
24. Peng HT, Nascimento B, Beckett A. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review. BioMed Res Int. 25. november 2018;2018:e7020539.
25. Drumheller BC, Stein DM, Moore LJ, Rizoli SB, Cohen MJ. Thromboelastography and rotational thromboelastometry for the surgical intensivist: A narrative review. J Trauma Acute Care Surg. april 2019;86(4):710–721.

26. Peng HT, Nascimento B, Tien H, Callum J, Rizoli S, Rhind SG, mfl. A comparative study of viscoelastic hemostatic assays and conventional coagulation tests in trauma patients receiving fibrinogen concentrate. *Clin Chim Acta*. 1. august 2019;495:253–62.
27. Abuelkasem E, Lu S, Tanaka K, Planinsic R, Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br J Anaesth*. 1. april 2016;116(4):507–12.
28. Tomori T, Hupaló D, Teranishi K, Michaud S, Hammett M, Freilich D, mfl. Evaluation of coagulation stages of hemorrhaged swine: comparison of thromboelastography and rotational elastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*. januar 2010;21(1):20–27.
29. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion Triggers in Orthotopic Liver Transplantation: A Comparison of the Thromboelastometry Analyzer, the Thromboelastogram, and Conventional Coagulation Tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. august 2006;20(4):548–53.
30. Espinosa A, Stenseth R, Videm V, Pleym H. Comparison of three point-of-care testing devices to detect hemostatic changes in adult elective cardiac surgery: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 22. september 2014;14(1):80.
31. Walsh M, Kwaan H, McCauley R, Marsee M, Speybroeck J, Thomas S, mfl. Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): Review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility. *Transfusion (Paris)*. 2020;60(S6):S86–100.
32. Solomon C, Sørensen B, Hochleitner G, Kashuk J, Ranucci M, Schöch H. Comparison of Whole Blood Fibrin-Based Clot Tests in Thrombelastography and Thromboelastometry. *Anesth Analg*. april 2012;114(4):721–730.
33. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review. *Intensive Care Med*. 12. oktober 2011;37(11):1725.
34. Peng HT, Cameron BA, Rhind SG. Effects of Hyperbaric and Decompression Stress on Blood Coagulation and Fibrinolysis: Comparison of Thromboelastography and Thromboelastometry. *Clin Appl Thromb*. 1. mai 2016;22(4):327–39.
35. Anderson L, Quasim I, Steven M, Moise SF, Shelley B, Schraag S, mfl. Interoperator and Intraoperator Variability of Whole Blood Coagulation Assays: A Comparison of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. desember 2014;28(6):1550–7.
36. Hagemo JS. Prehospital detection of traumatic coagulopathy. *Transfusion (Paris)*. 2013;53(S1):48S–51S.
37. Prüller F, Münch A, Preininger A, Raggam RB, Grinschgl Y, Krumnikl J, mfl. Comparison of functional fibrinogen (FF/CFF) and FIBTEM in surgical patients – a retrospective study. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 1. mars 2016;54(3):453–8.

38. Hurwich M, Zimmer D, Guerra E, Evans E, Shire T, Abernathy M, mfl. A Case of Successful Thromboelastographic Guided Resuscitation after Postpartum Hemorrhage and Cardiac Arrest. *J Extra Corpor Technol.* desember 2016;48(4):194–7.
39. Haizinger B, Gombotz H, Rehak P, Geiselseder G, Mair R. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. *Br J Anaesth.* 1. oktober 2006;97(4):545–52.
40. Fanning J, Roberts S, Merza M, Anstey C, Poon K, Incani A, mfl. Evaluation of latest viscoelastic coagulation assays in the transcatheter aortic valve implantation setting. *Open Heart.* 1. april 2021;8(1):e001565.

Vedlegg

Vedlegg 1

Oversikt over alle de 21 artiklene som resulterte fra søket “comparison” “TEG” “ROTEM” i databasen PubMed. Bare de fire som er uthevet ble vurdert som relevant for oppgaven. Tittel, utgivelsesår, fokusområde og artikkelens hovedfunn/konklusjon er presentert.

Tittel	Utgivelsesår	Fokusområde	Hovedfunn/konklusjon
1. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding (22).	Aug 2016	Blødende pasienter. De fleste studiene som ble brukt inkluderte hjertekirurgi-pasienter.	Studien fant ut at det alt i alt er en fordel med transfusjon veiledet med TEG eller ROTEM i blødende pasienter. Forfatter konkluderer derimot med at det finnes lite bevis og at det må gjøres studier i andre akutte situasjoner og i andre pasientgrupper.
2. Comparison between the new fully automated viscoelastic coagulation analysers TEG 6s and ROTEM Sigma in trauma patients: A prospective observational study (17).	Nov 2019	Sammenlikning av TEG6s og ROTEM Sigma i traumepasienter.	Sterk korrelasjon mellom korresponderende parametere på TEG og ROTEM
3. Comparison between thromboelastography and thromboelastometry (20).	Des 2019	Sammenlikning av TEG og ROTEM	En del forskjeller i sensitivitet, reproduserbarhet, kostnader, fibrinolyse-deteksjon, evaluering av trombocytffunksjon mm.
4. Thromboelastography and Thromboelastometry in Assessment of Fibrinogen Deficiency and Prediction for Transfusion Requirement: A Descriptive Review (24).	Nov 2018	Vurdering av fibrinogenmangel og prediksjon av hva som må transfunderes.	Resultatene ved bruk av CFF TEG og FIBTEM var korrelerende, men kan ikke brukes om hverandre.

Tittel	Utgivelsesår	Fokusområde	Hovedfunn/konklusjon
5. Thromboelastography and rotational thromboelastometry for the surgical intensivist: A narrative review (25).	April 2019	Bruk av TEG og ROTEM på intensivavdeling	TEG og ROTEM har potensialet til å bli en viktig bidragsyter i behandling av intensivpasienter, men forskningen på metodene er ennå ikke sterk nok.
6. TEG® and ROTEM® in trauma: similar test but different results? (23).	Aug 2012	Sammenlikning av TEG og ROTEM i traumepasienter	Begge metodene kan potensielt brukes i behandling, men de ulike aktivatorene brukt i de forskjellige metodene gjør det vanskelig å sammenligne resultatene direkte. Standardisering og mere forskning kreves.
7. A comparative study of viscoelastic hemostatic assays and conventional coagulation tests in trauma patients receiving fibrinogen concentrate (26).	Aug 2019	Sammenlikne TEG og ROTEM opp mot tradisjonelle koagulasjonsanalyser i behandling av traumepasienter	Både TEG og ROTEM var bedre enn tradisjonelle koagulasjonsanalyser på å monitorere koagulasjonsprofilen og forutsi transfusjonsbehov hos pasienten.
8. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation (27).	Jan 2016	Sammenligning av bruk av TEG og ROTEM til å oppdage hyperfibrinolyse under levertransplantasjon	ROTEM-analysene var mer sensitive enn k-TEG-analysen i deteksjonen av hyperfibrinolyse.
9. Evaluation of coagulation stages of hemorrhaged swine: comparison of thromboelastography and rotational elastometry (28).	Jan 2010	Sammenlikne TEG og ROTEM ved å analysere ikke-aktivert fullblod fra svin	Noe raskere koagulasjon ved bruk av ROTEM, og noe ulike tallverdier, men verdiene resulterte i samme diagnose med de to metodene.
10. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests (29).	April 2006	Hvilke blodprodukter anbefales å gi under levertransplantasjon ved bruk av TEG vs. ROTEM vs. tradisjonelle koagulasjonsanalyser	De ulike metodene ga litt forskjellige svar. Flere studier er nødvendig for å konkludere med den beste behandlingen.

Tittel	Utgivelsesår	Fokusområde	Hovedfunn/konklusjon
11. Comparison of three point-of-care testing devices to detect hemostatic changes in adult elective cardiac surgery: a prospective observational study (30).	Sept 2014	Sammenlikne hemostaseverdier analysert på TEG, ROTEM og tradisjonelle koagulasjonsanalyser i pasienter som har gjennomgått hjertekirurgi.	TEG og ROTEM var bedre på å detektere endringer etter operasjonen enn den tradisjonelle analysemetoden. Alle tre metodene ga samme anbefaling av behandling - med å gi fibrinogen
12. Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): Review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility (31).	Okt 2020	Bruk av TEG og ROTEM på pasienter med kreft.	Det ble funnet både fordeler og ulemper ved bruk av TEG og ROTEM. Parametrene til instrumentene kan ikke brukes om hverandre.
13. Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thrombelastography and thromboelastometry (32).	April 2012	Sammenlikning av MA-parameter på CFF-analysen på TEG med MCF-parameteren på FIBTEM-analysen på ROTEM ved ulike fortyndinger og tilsetninger til prøven.	De to metodene ga forskjellige svar, og resultatene viste at det var en signifikant forskjell mellom disse analysene
14. Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review (33).	Okt 2011	Vurdering av hemostase ved bruk av HES 130/0.4.	Studien fant ut at bruk av HES 130/0.4 fører til mindre og svakere klot. Det bør derfor brukes andre løsninger i stedet til man har resultater fra kliniske utprøvinger.
15. Effects of Hyperbaric and Decompression Stress on Blood Coagulation and Fibrinolysis: Comparison of Thromboelastography and Thromboelastometry (34).	Jan 2015	Sammenligning av TEG og ROTEM ved analysering av effekten <i>hyperbar og dekompresjons-stress</i> har på koagulasjonen.	Det ble funnet både korrelasjoner og forskjeller mellom parametrene for TEG og ROTEM.
16. Interoperator and intraoperator variability of whole blood coagulation assays: a comparison of thromboelastography and rotational thromboelastometry (35).	Sept 2016	Sammenlikning av hvordan ulike individers håndtering av TEG og ROTEM ville påvirke analyseresultatene.	Resultatene kom til fram til at ROTEM-analysene er mere reproducerbare enn TEG, og dermed passer ROTEM bedre hvis instrumentet håndteres av forskjellige individer.

Tittel	Utgivelsesår	Fokusområde	Hovedfunn/konklusjon
17. Prehospital detection of traumatic coagulopathy (36).	Jan 2013	Ser på om koagulasjonstester før innleggelse kan si noe om faren av massive blødninger hos en pasient	Trenger ny teknologi for å si med sikkerhet noe om dette for ulike individer.
18. Comparison of functional fibrinogen (FF/CFF) and FIBTEM in surgical patients – a retrospective study (37).	Aug 2015	Sammenligning av parametrene i CFF-analysen i TEG og FIBTEM-analysen i ROTEM samt korrelasjonen mellom disse og nivået av fibrinogen i plasma.	Det var forskjell på MA-verdien (CFF) og MCF-verdien (FIBTEM) analysert på samme prøve.
19. A Case of Successful Thromboelastographic Guided Resuscitation after Postpartum Hemorrhage and Cardiac Arrest (38).	Des 2016	En “case studie”. Blodtransfusjon guidet av TEG til en blødende kvinne postpartum.	TEG-guidet blodtransfusjon stoppet blødningen hos denne pasienten.
20. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children (39).	Juli 2006	Sammenligne verdier målt fra nyfødte og spedbarn med komplekse hjertesykdommer med verdier målt fra friske med bruk av TEG.	TEG-resultatene indikerte at koagulasjonssystemet hos de syke individene var funksjonelt intakt og balansert, men ved et lavere nivå enn i de friske individene. Det ble konkludert med at de syke har en reduksjon i det hemostatiske potensialet.
21. Evaluation of latest viscoelastic coagulation assays in the transcatheter aortic valve implantation setting (40).	Apr 2021	Bruk av ROTEM Sigma og TEG 6s til vurdering av trombotiske endringer hos pasienter som gjennomgikk hjerteklaffoperasjon via kateter.	Resultatene viste en liten endring i protrombin under prosedyren, men endringen har usikker klinisk betydning. Det trengs videre undersøkelser.

Vedlegg 2

Rådata fra en utprøving av TEG 6s ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs hospital utført i januar 2021. Beregnede verdier for gjennomsnittsverdi, median, standardavvik, 5. persentil, 95. persentil, CV og produsentens oppgitte referanseområde for hver parameter er tatt med.

Rangeringsnr.	CK			CRT			CKH			CFF					
	R (min)	K (min)	Ang (grader)	MA (mm)	R (min)	K (min)	Ang (grader)	TEG-ACT (sek)	AI10 (mm)	MA (mm)	R (min)	K (min)	Ang (grader)	MA (mm)	AI10 (mm)
1	5,8	1,2	60,2	50,5	0,3	1	59,9	54,7	78,5	42,6	5,3	1,3	63,1	49,3	11,3
2	6	1,3	62,6	53,8	0,3	1,1	64,4	54,8	78,5	47,2	5,7	1,3	63,3	54,5	13,8
3	6	1,3	63,1	55	0,4	1,2	65	56,1	87,9	47,9	5,7	1,3	64,6	54,8	14,6
4	6,2	1,3	63,4	56	0,4	1,3	65,9	57,1	87,9	48,2	5,7	1,3	65	56,7	14,7
5	6,2	1,3	63,4	56,1	0,4	1,3	66	58,3	87,9	48,7	6,2	1,3	67	57,2	14,9
6	6,4	1,3	64,6	56,5	0,4	1,3	66,1	59,3	87,9	49,4	6,4	1,3	67,4	57,3	16,1
7	6,5	1,4	64,7	56,9	0,4	1,3	68,6	60,2	87,9	51,3	6,4	1,3	67,8	57,4	16,1
8	6,5	1,4	65,4	57,6	0,5	1,3	69,5	60,4	97,3	51,8	6,4	1,3	68,4	57,7	16,2
9	6,6	1,4	65,6	57,8	0,5	1,4	70	60,7	97,3	52,6	6,5	1,4	68,5	58,1	16,6
10	6,6	1,5	66,7	58,3	0,5	1,5	71,7	60,8	97,3	52,9	6,5	1,4	68,7	58,1	17,3
11	6,7	1,5	67,3	58,4	0,5	1,5	71,9	61	97,3	53,4	6,6	1,4	68,8	58,3	17,3
12	6,7	1,6	67,7	58,9	0,5	1,5	72	61	97,3	53,6	6,7	1,5	69	58,5	17,4
13	6,7	1,6	68,4	59,4	0,5	1,6	72,2	61,4	97,3	53,8	6,7	1,6	69	59,4	17,9
14	6,7	1,8	68,5	59,8	0,5	1,7	72,3	61,4	97,3	54,9	6,7	1,7	69,6	60	18,4
15	6,7	1,8	69,4	59,9	0,6	1,7	72,4	61,8	106,6	55,1	6,7	1,7	70	60	18,5
16	6,8	1,8	70,1	60,1	0,6	1,7	72,5	62,1	106,6	55,6	6,7	1,7	70,5	60,4	18,8
17	7,2	1,8	70,4	60,7	0,6	1,7	72,9	62,2	106,6	55,7	7	1,8	70,8	60,7	19
18	7,2	1,8	70,6	60,9	0,6	1,8	73,1	62,4	106,6	55,7	7	1,8	71,2	60,8	19
19	7,2	1,8	70,6	61,4	0,6	1,8	73,4	62,7	106,6	56,2	7,2	1,8	71,8	61,1	19,1
20	7,4	1,9	71,2	61,6	0,6	1,8	73,5	63,5	106,6	56,3	7,3	1,8	72,3	61,4	19,2
21	7,5	1,9	72	61,8	0,7	1,8	73,9	63,5	116	56,5	7,3	1,8	72,6	61,6	19,2
22	7,7	2	72,1	61,8	0,7	2	74	64,1	116	57,8	7,7	1,8	72,7	61,7	19,4
23	7,9	2,1	72,3	62,4	0,7	2	74,5	64,3	116	58,9	7,9	1,8	72,8	62,6	19,5
24	8,1	2,1	73,3	62,7	0,7	2,2	75,1	65,4	116	61,4	8,2	1,9	73,1	63,1	20,4
25	8,3	2,3	73,6	63,7	0,7	2,3	75,2	66,1	116	61,6	8,2	2	73,3	63,3	21,2
26	8,3	2,3	73,9	64,6	0,7	2,3	76,3	66,5	116	63,1	8,4	2	73,6	63,9	21,9
27	9	2,3	74,9	65,1	0,8	2,6	76,4	66,8	125,3	63,7	8,8	2,1	73,6	64,9	23,1
Gjennomsnitt:	7,0	1,7	68,4	59,3	0,5	1,7	71,1	61,4	101,4	54,3	6,9	1,6	69,6	59,4	18,5
Standardavvik:	0,8	0,3	4,0	3,4	0,1	0,4	4,1	3,2	12,5	5,1	0,9	0,3	3,1	3,3	2,5
Median:	6,7	1,8	68,5	59,8	0,5	1,7	72,3	61,4	97,3	54,9	6,7	1,7	69,6	60,0	18,4
5. persentil:	6,0	1,3	62,8	54,2	0,3	1,1	64,6	55,2	81,3	47,4	5,7	1,3	63,7	54,6	16,1
95. persentil:	8,3	2,3	73,8	64,3	0,7	2,3	76,0	66,4	116,0	62,7	8,3	2,0	73,5	63,7	21,7
Oppgitt ref. område:	4,6-9,1	0,8-2,1	63-78	52-69	0,3-1,1	0,8-2,7	60-78	52-70	82-152	44-67	4,3-8,3	0,8-1,9	64-77	52-69	15-32
CV:	11,4	17,6	5,8	5,7	20,0	23,5	5,8	5,2	12,3	9,4	13,0	18,8	4,5	5,6	14,1

Vedlegg 3

Rådata fra en utprøving av ROTEM Sigma ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin (AIT) ved St. Olavs hospital utført i januar 2021. Beregnede verdier for gjennomsnittsverdi, median, standardavvik, 5. persentil, 95. Persentil, CV og produsentens oppgitte referanseområde for hver parameter er tatt med.

Rangeringsnr.	FIBTEM					EXTEM					INTEM					APTEM							
	CT (sek)	A5 (mm)	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	CT (sek)	A5 (mm)	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	CFT (sek)	CT (sek)	A5 (mm)	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	CFT (sek)	CT (sek)	A5 (mm)	A10 (mm)	A20 (mm)	MCF (mm)	CFT (sek)
1	51	6	7	7	7	49	36	48	56	60	50	167	34	46	54	54	51	46	35	46	55	59	52
2	51	7	7	8	7	49	37	49	58	61	55	167	36	47	55	57	52	49	35	47	56	59	58
3	53	7	8	8	8	51	40	51	59	62	56	170	37	47	56	58	56	51	36	48	58	60	59
4	54	8	9	9	9	52	41	53	60	62	56	171	38	50	56	60	57	52	39	51	58	61	65
5	54	8	9	9	9	53	42	53	61	63	58	172	38	50	58	60	65	52	39	51	59	61	65
6	56	8	9	10	10	55	43	55	63	65	59	178	39	50	58	60	65	53	40	52	60	63	66
7	57	9	10	11	10	56	43	55	63	65	59	178	40	50	59	60	66	54	41	52	61	63	68
8	57	10	11	12	12	57	44	55	63	66	60	179	40	51	59	62	68	54	41	53	61	64	70
9	57	11	12	12	12	58	44	55	63	66	63	179	41	52	60	62	69	54	41	53	61	64	70
10	58	11	12	13	12	58	44	56	63	66	64	179	41	53	60	62	71	55	42	53	62	65	70
11	58	11	12	13	13	59	45	56	64	66	67	180	42	53	60	62	71	56	42	53	62	65	72
12	60	11	12	13	13	60	45	57	64	67	69	183	43	54	61	63	71	57	42	53	62	65	85
13	60	11	12	13	13	60	46	57	64	67	70	183	44	54	61	63	75	58	43	55	63	65	86
14	61	11	12	13	13	60	47	58	65	67	75	183	45	56	61	63	79	58	44	56	63	65	87
15	61	11	12	13	13	60	48	58	65	67	75	184	46	56	62	64	80	58	45	56	64	66	88
16	63	11	12	13	13	62	48	59	66	67	77	186	46	56	62	64	91	59	46	57	64	66	89
17	63	12	13	13	13	62	49	59	66	68	80	186	47	56	63	64	92	59	46	57	64	66	90
18	64	12	13	14	14	63	50	60	66	68	85	188	47	57	64	65	93	59	46	57	64	67	90
19	65	12	13	14	15	63	50	60	66	69	87	188	47	58	65	66	94	60	48	58	65	67	95
20	66	13	13	14	15	64	51	61	68	69	87	189	47	58	65	66	97	62	48	59	66	67	96
21	68	13	14	15	15	64	51	61	68	70	91	191	51	60	65	67	97	62	48	60	67	69	102
22	71	13	15	16	16	68	52	63	70	71	95	193	52	61	66	68	98	63	50	61	68	70	114
23	72	14	15	16	16	70	54	64	70	72	109	193	53	62	67	68	113	69	52	62	69	70	122
24	74	15	16	17	17	74	55	65	71	73	121	199	53	62	68	69	125	76	53	63	70	73	126
Gjennomsnitt:	60,6	10,6	11,6	12,3	12,3	59,5	46,0	57,0	64,3	66,5	73,7	181,9	43,6	54,1	61,0	62,8	79,0	57,3	43,4	54,7	62,6	65,0	82,7
Standardavvik:	6,4	2,3	2,4	2,7	2,8	6,3	5,0	4,4	3,8	3,3	18,0	8,5	5,4	4,7	3,8	3,7	19,3	6,4	5,0	4,5	3,9	3,5	19,9
Median:	60,0	11,0	12,0	13,0	13,0	60,0	45,5	57,0	64,0	67,0	69,5	183,0	43,5	54,0	61,0	63,0	73,0	57,5	42,5	54,0	62,5	65,0	85,5
5. persentil:	51,3	7,0	7,2	8,0	7,2	49,3	37,5	49,3	58,2	61,2	55,2	167,5	36,2	47,0	55,2	57,2	52,6	49,3	35,2	47,2	56,3	59,2	58,2
95. persentil:	71,9	13,9	15,0	16,0	16,0	69,7	53,7	63,9	70,0	71,9	106,9	193,0	52,9	61,9	66,9	68,0	110,8	68,1	51,7	61,9	68,9	70,0	120,8
Oppgitt ref. område:	46-84	5-20	6-21	6-21	6-21	50-80	32-52	43-63	52-70	55-72	46-149	161-204	33-52	43-62	50-68	51-69	62-130	41-80	28-50	39-61	48-68	52-71	62-184
CV:	10,6	22,0	20,9	21,7	23,1	10,5	10,8	7,7	5,8	5,0	24,4	4,7	12,5	8,7	6,3	5,8	24,4	11,1	11,4	8,3	6,2	5,4	24,1