



Abbott Afinion 2 -vierilaitteen testaus

Petri Syrén

Sanna Vesala

OPINNÄYTETYÖ
Syyskuu 2021

Bioanalyytikon tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytiikon tutkinto-ohjelma

SYRÉN, PETRI & VESALA, SANNA:
Abbott Afinion 2 -vierilaitteen testaus

Opinnäytetyö 39 sivua, joista liitteitä 1 sivu
Syyskuu 2021

Albumiini-kreatiniinisuhteen säännöllinen määrittäminen on olennainen osa diabetespotilaiden hoitotasapainon seuranta. Seulontatutkimuksella pyritään diabeteksen munuaistaudin varhaiseen havaitsemiseen ja albuminurian riskiryhmään kuuluvien potilaiden tunnistamiseen.

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia, ovatko Abbott Afinion 2 -vierilaitteen albumiini-kreatiniinimäärittämenetelmän (U-AlbKrea) tulokset luotettavia. Tavoitteena oli saada luotettavaa tietoa vierilaitteen määrittämenetelmien toimivuudesta sekä lisätä hoitotyön ja bioanalytiikan tutkinto-ohjelmien opiskelijoiden tietoutta vierianalytiikan, vierilaitteen ja albumiini-kreatiniinisuhteen käytöstä diabetekseen liittyvän munuaistaudin seurannassa.

Työssä vertailtiin Abbott Afinion 2 -vierilaitteen ACR-testiä Roche Diagnosticsin Cobas 8000 -analysaattorin referenssimenetelmään. Työtä varten kerättiin useita näytteitä Fimlabin ja Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin kemian laboratorioista eri tulostasoilta. Näistä analysoitiin 28 näytettä Afinion 2 -vierilaitteella. Vierilaitteen ja analysaattorin tulostasojen korrelaatiota tutkittiin tilastomatematisilla menetelmillä.

Saatujen tulosten perusteella havaittiin, että Afinion 2 -vierilaitteella albumiinitulokset olivat keskimäärin hieman referenssimenetelmää korkeammat, kreatiniinitulokset matalampia ja albumiini-kreatiniinisuhde korkeampi. Albumiinista saatiin vierilaitteella korkeampia tuloksia näytteillä, jotka jo Cobas 8000 -analysaattorilla tutkittuna sisälsivät korkeita pitoisuuksia. Afinion 2 -vierilaitte on suunniteltu seulontatutkimuksiin, ja näin ollen korkeat tulokset tulee varmistaa tarkemmilla määrittämenetelmillä.

Asiasanat: vierianalytiikka, diabetes, albuminuria

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Biomedical Laboratory Science

SYRÉN, PETRI & VESALA, SANNA:
Assessing the Performance of Abbott Afinion 2 Point-of-Care Device

Bachelor's thesis 39 pages, appendices 1 page
September 2021

The evaluation of albumin-creatinine ratio (ACR) is an essential screening method for diabetic patients for the detection of albuminuria, which is an early indication of kidney damage caused by hyperglycaemia.

The purpose of this study was to assess the reliability of the albumin, creatinine, and albumin/creatinine ratio results of the Abbott Afinion 2 point-of-care testing device. The study also aimed at gathering information about the functionality of the POCT device and its use as a reliable monitoring and screening tool with diabetic patients.

The data were collected by analysing anonymous urine samples obtained from the chemistry laboratories of Fimlab and the Hospital District of South Ostrobothnia. A total of 28 samples at various concentration levels were analysed with the ACR test of the Afinion 2 device. The results of the point-of-care device were then compared by statistical methods with the laboratory results, which had been performed on a Cobas 8000 modular analyser.

The results indicated that the Afinion 2 gave, on average, higher or similar albumin results, lower creatinine results, and higher albumin-creatinine ratio results. The difference was most notable in the samples that contained high albumin concentrations according to the Cobas 8000 analyser. The Afinion 2 point-of-care device is designed to be used for screening and monitoring purposes and performs reliably within the reference range. The results of high albumin concentration levels need to be confirmed with more accurate laboratory methods.

Key words: point-of-care testing, poct, diabetes, albuminuria

SISÄLLYS

1	JOHDANTO	7
2	TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄT.....	8
3	ALBUMIININ JA KREATINIININ KLIININEN MERKITYS.....	9
	3.1 Albumiini	9
	3.2 Kreatiniini	9
	3.3 Diabeettinen munuaistauti.....	10
	3.4 Albuminurian seulonta.....	12
4	VIERIANALYTIikka	15
	4.1 Vierianalytiikka	15
	4.2 Laatuvaatimukset vierianalytiikassa	16
5	TESTILAITTEET JA MITTAUSMENETELMÄT.....	19
	5.1 Abbott Afinion 2.....	19
	5.2 Cobas 8000.....	20
	5.3 Albumiinin mittausmenetelmät	21
	5.4 Kreatiniinin mittausmenetelmät	21
6	TUTKIMUSMENETELMÄT	23
	6.1 Tilastolliset tunnusluvut	23
	6.2 Laskukaavat.....	25
7	OPINNÄYTETYÖN VAIHEET	27
	7.1 Näytteiden analysointi	27
	7.2 Tulosten analysointi	28
8	TULOKSET JA NIIDEN TARKASTELU	29
	8.1 Tulokset	29
	8.2 Tulosten tarkastelu.....	32
9	POHDINTA	33
	LÄHTEET.....	36
	LIITTEET	39
	Liite 1. Tulokset.....	39

LYHENTEET JA TERMIT

ACR	albumiini-kreatiniinisuhde
albuminuria	albumiinivirtsaisuus
GFR	glomerulussuodatusnopeus
hyperglykemia	korkea verensokeri

1 JOHDANTO

Diabetekseen liittyy alttius erilaisten kudosaivurioiden aiheuttamiin elinmuutoksiin. Diabeettisten komplikaatioiden keskeisenä syynä pidetään korkeaa veren glukoosia eli hyperglykemiaa. Munuaisglomerulusten solut ovat erityisen alttiita komplikaatioille, ja diabetesta sairastavilla esiintyykin eriaiteista munuaisten vajaatoimintaa muuta väestöä yleisemmin. (Niskanen 2015; Rönnekaa, Niskanen & Lautamäki 2019.)

Diabeteksen munuaistaudin tärkeimpiä merkkejä ovat glomerulusten suodatusnopeuden pieneneminen ja albumiinin erittyminen virtsaan. Lisääntynyt virtsan albumiinipitoisuus eli albuminuria on varhaisin nefropatiaa osoittava löydös. Vuosittaisista seulontatutkimusta suositellaan tyypin 1 diabeetikoille taudin keitettyä viisi vuotta ja tyypin 2 diabeetikoille heti taudin diagnosoinnista lähtien. (Niskanen 2015; Rönnekaa & Mäkelä 2019a.)

Albuminurian diagnostiikan kultaisena standardina pidetään virtsan vuorokausikeräystä. 24 tunnin keräys on kuitenkin epäkäytännöllinen, joten seulontameneelmäksi suositellaan sen sijaan aamun kertavirtsanäytteestä mitattavaa albumiini- ja kreatiniinipitoisuuksien suhdetta. Albumiinin erityksen vaihtelun takia albuminuriadiagnosi edellyttää vähintään kahta viitearvon ylittävää tulosta kolmessa 3–6 kuukauden aikana tehdyssä tutkimuksessa. (Duodecim 2020.)

Abbott Afinion 2 -vierilaite on tarkoitettu ammattilaiskäyttöön esimerkiksi lääkärin vastaanotoilla, terveyskeskuksissa ja poliklinikoilla. Samalla vierilaitteella voidaan tehdä CRP-, HbA1c-, albumiini-kreatiniini- ja lipidipaneelitestejä. Opinnäytetyössä pyritään selvittämään kuinka yhteneväisiä vierilaitteella mitatut albumiini-kreatiniinisuhteen tulokset ovat referenssimenetelmänä käytettävän analysaattorin antamiin tuloksiin nähden. Opinnäytetyö tehdään Tampereen ammattikorkeakoulun Sosiaali- ja terveysala -osaamisyksikön bioanalyytikon tutkinto-ohjelmalle.

2 TUTKIMUKSEN TARKOITUS, TAVOITE JA TEHTÄVÄT

Opinnäytetyön tarkoituksena on tutkia, ovatko Abbott Afinion 2 -vierilaitteen albumiini-kreatiniinimääritysmenetelmän (U-AlbKrea) tulokset luotettavia. Referenssimenetelmänä on Fimlabin keskuslaboratorion automaatiolinjaston Cobas 8000 -analysaattori, jonka antamiin tuloksiin vierilaitteen tulostasoa vertaillaan. Testattava vierilaite on tällä hetkellä myynnissä oleva malli, joka saadaan kokeiltavaksi Tampereen ammattikorkeakoulun terveystieteiden osastolta. Vierilaitetta käytetään hoitotyön koulutusyksikössä muun muassa diabeteksen seurannan opetuksessa. Bioanalytiikan koulutusohjelmassa on käytössä laitteen vanhempi malli, Alere Afinion AS100.

Tavoitteena on tuottaa luotettavaa tietoa Abbott Afinion 2 -vierilaitteen ja siinä käytettävien määritysmenetelmien toimivuudesta sekä lisätä hoitotyön ja bioanalytiikan tutkinto-ohjelmien opiskelijoiden tietoutta vierianalytiikan, vierilaitteen ja U-AlbKrea-määritysmenetelmän käytöstä diabeteksen seurannassa. Tutkimuksella saatavaa tietoa voidaan soveltaa myös bioanalytiikan tutkinto-ohjelman kliinisen kemian opetuksessa.

3 ALBUMIININ JA KREATINIININ KLIININEN MERKITYS

3.1 Albumiini

Albumiini on tärkein ihmisen tarvitsemista proteiineista ja sitä onkin plasman valkuaisaineista keskimäärin 60 %. Se vastaa noin 80-prosenttisesti veren kolloidiosmoottisesta paineesta, joka säätelee nestevirtauksen suuntaa hiussuonten ja kudosten välillä. (Leppäluoto ym. 2017; Marshall, Lapsley & Day 2017). Albumiini toimii monien rakenteiden, kuten kalsiumin, bilirubiinin ja rasvahappojen kantajamolekyylinä. Patologisen korkeaa albumiinisynteesiä ei tunneta, mutta kuivumisen yhteydessä albumiinipitoisuus veressäkin nousee. Alentunut albumiini voi johtua proteiinien puutteesta ruokavaliossa tai menetyksestä munuaisten tai suolen kautta. (Niemelä & Pulkki 2014.)

Albumiinin erityis virtsaan voi vaihdella +/- 25 % vuorokaudessa ja veden erittyminen taas yli 100 % nesteiden nauttimisesta riippuen. Virtsan albumiinipitoisuuden mittaaminen on siis enemmän veden diureesia kuin albumiinin erittymistä mittaava. Nykyään suositellaan virtsan albumiinipitoisuuden korjaamista virtsan kreatiinipitoisuuden perusteella aamuvirtsasta, koska 24 tunnin aikana otettavat virtsanäytteenä ovat hankalia potilaalle ja ne voivat johtaa virheellisiin arvioihin. (Jenssen 2019.)

3.2 Kreatiiniini

Lihaskudosproteiini kreatiinista saadaan lopputuotteena aminohappoyhdiste kreatiniinia, jota vapautuu plasmaan vakionopeudella glomeruluksen suodatuksesta. Kreatiiniini ei imeydy takaisin, eikä se metaboloidu munuaisten kautta, vaan kaikki suodattuu virtsaan. Kreatiniinin mittausta on käytetty vuosikymmeniä arvioitaessa munuaisten toimintaa, kroonisen munuaissairauden hoitotasoa sekä akuuttia munuaisvauriota. Kreatiniinilla on myös rajoittavia tekijöitä, kuten eri tekijöiden vaikutus seerumin kreatiniinitasoon, kreatiniinipuhdistuman ja glomeru-

luksen suodatusnopeuden ero sekä kreatiniinin nousun viivästyminen akuutin munuaisvaurion jälkeen. Uusissa tutkimuksissa on todettu, että kystatiini C saattaa olla tarkempi biomarkkeri glomeruluksen toiminnan arvioinnissa. (Uchino 2010.)

Naisten vähäisemmän lihasmassan vuoksi he erittävät miehiä vähemmän kreatiniinia virtsaan, jonka vuoksi heille suositellaan korkeampaa albumiini-kreatiniini-suhteen viitealuetta. On järkevää korjata albumiini virtsan kreatiniinimäärän perusteella, koska kreatiniinia erittyy virtsaan hyvin tasaisella nopeudella riippumatta tyvikalvon patologisesta prosessista. Aamuvirtsan mittaaminen antaa hieman alempia ja paremmin toistettavia mittauksia kuin mittaaminen satunnaisesti virtsanäytteistä. (Jenssen 2019.)

3.3 Diabeettinen munuaistauti

Diabetes on insuliinin tuotannon tai toiminnan häiriöstä johtuva sairaus, joka voidaan jakaa lukuisiin alamuotoihin. Diabeteksen kaikille muodoille on yhteistä energia-aineenvaihdunnan häiriintyminen, jonka seurauksena plasman glukosipitoisuus on suurentunut (hyperglykemia). Tärkeimmät päämuodot ovat tyypin 1 diabetes, jossa insuliinipuutos on seurausta autoimmuunitulehduksen aiheuttamasta haiman Langerhansin saarekkeiden beetasolujen vaurioitumisesta, sekä tyypin 2 diabetes, jossa keskeisenä tekijänä on insuliiniresistenssin kehittyminen eli insuliinin heikentynyt vaikutus kohdekudoksissa, kuten maksassa, lihaksissa ja rasvasoluissa. Suomalaisista diabetesta sairastavista noin 80 %:lla on tyypin 2 diabetes. Tyypin 1 diabeteksen osuudeksi arvioidaan 10–20 %. (Ilanne-Parikka ym. 2019.)

Kohonneella veren glukosipitoisuudella on kudoksissa useita haitallisia pitkäaikaisvaikutuksia. Useimmat elimistön solut pystyvät tarvittaessa vähentämään glukosin ottoa ja säilyttämään siten solun sisäisen glukosimäärän vakaana myös hyperglykemian aikana. Joiltakin solutyypeiltä säätelymekanismi kuitenkin puuttuu, jonka seurauksena solut ovat erityisen alttiita korkean verenglukosin haitallisille vaikutuksille. Hyperglykemian aiheuttamat kudonvauriot kohdistuvat

elimistössä etenkin verkkokalvon hiussuoniston endoteelisoluihin, ääreishermoston soluihin sekä munuaisglomerulusten mesengiaalisoluihin. (Rönnemaa, Niskanen & Lautamäki 2019.)

Hyperglykemian yhteydessä soluissa syntyy glukoosiyhdisteitä, jotka muodostavat proteiinien kanssa reagoidessaan liikaglykosyloituneita molekyylejä eli niin sanottuja AGE-tuotteita (advanced glycosylation end products). Munuaisissa AGE-tuotteita kertyy etenkin glomerulusten tyvikalvoille, jolloin tyvikalvojen rakenne ja ominaisuudet muuttuvat. Etenkin glomerulusten hiussuonten seinämää verhoavien podosyytti-epiteelisolujen rakenne muuttuu ja määrä vähenee ohjelmoituneen solukuoleman lisääntyessä. Muutosten seurauksena endoteelin läpäisevyys lisääntyy ja proteiineja pääsee glomeruluksista virtsaan normaalia enemmän. Hyperglykemian lisäksi munuaistaudin syntyyn voivat vaikuttaa myös ikääntyminen, korkea verenpaine, ylipaino ja tupakointi. (Rönnemaa & Mäkelä 2019d; Rönnemaa ym. 2019; Lehtonen & Groop 2020.)

Diabeettisen munuaistaudin varhaisvaiheen muutoksiin ei liity oireita. Muutosten varhaisimpia merkkejä ovat albumiinin lisääntynyt eritysvirtsa (albuminuria) ja glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) hidastuminen. (Lehtonen & Groop 2020.) Jos albuminuria todetaan riittävän varhaisessa vaiheessa, voidaan munuaistaudin etenemistä ehkäistä tehokkaalla, tunnettuihin riskitekijöihin kohdistuvalla hoidolla. Keskeisiin hoitokeinoihin kuuluvat hyvän glukoositasapainon ylläpitäminen ja kohonneen verenpaineen laskeminen lääkityksellä. (Duodecim 2020.)

Albuminurian seulontatutkimusten ja ehkäisevän hoidon ansiosta diabeteksen munuaistaudin ilmaantuvuus on vähentynyt huomattavasti Suomessa viime vuosikymmeninä tyypin 1 diabetesta sairastavilla. Nykyisin munuaistautiin sairastuu alle 10 % tyypin 1 diabeetikoista 25 vuoden kuluessa diagnoosista. (Mäkelä & Rönnemaa 2019; Rönnemaa & Mäkelä 2019b.) Lähes 30 000 potilaan aineisto vuosilta 1965–2011 osoitti, että loppuvaiheen munuaistaudin kumulatiivinen ilmaantuvuus 30 vuoden jälkeen oli 7,0 %. Saman tutkimuksen mukaan loppuvaiheen munuaistaudin suhteellinen riski oli pienentynyt selvästi vuonna 1980 tai sen jälkeen sairastuneilla verrattuna 1965–1979 sairastuneisiin. (Helve ym. 2018.)

3.4 Albuminurian seulonta

Albuminurian seulontatutkimukset ovat tärkeimpiä menetelmiä munuaistaudin ehkäisemisessä. Tyypin 1 diabetesta sairastavilla suositellaan vuosittaisen seulonnan aloittamista diabeteksen kestänyt viisi vuotta. Munuaisvaurion riski nousee taudin kestänyt 15–20 vuotta, ja lisääntyneenä albuminuriaa todetaan noin neljänneksellä tyypin 1 diabeetikoista 15 vuoden jälkeen. (Rönnemaa & Mäkelä 2019b.)

Tyypin 2 diabeetikoilla albuminuria on selvästi yleisempää, ja noin viidenneksellä havaitaan lievä albuminuria jo taudin toteamishetkellä. Albuminurian vuosittaista seulontaa suositellaankin tyypin 2 diabeetikoilla heti taudin diagnoosista alkaen. (Niskanen 2015; Rönnemaa & Mäkelä 2019a.) Hyvä hoitotasapaino on toinen keskeinen tekijä munuaisvaurion ehkäisemisessä, sillä hyperglykemian ja korkean verenpaineen hoitamisella lievä albuminuria voidaan usein saada korjaantumaa tai pysymään entisellään (Virkamäki & Niskanen 2010; Duodecim 2020).

Munuaisten toiminnan heikentyminen ei kuitenkaan aina johda albumiinin erityksen lisääntymiseen. Huomattavalla osalla (jopa 30–50 %) diabeteksen munuaistautia sairastavista tyypin 2 diabeetikoista ei esiinny lainkaan albuminuriaa. (Rönnemaa & Mäkelä 2019b.) Tämän vuoksi Käypä hoito -suosituksessa (Duodecim 2020) suositellaan albuminuriaseulonnan lisäksi myös glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) määrittämistä vuosittain.

GFR on laskennallinen menetelmä, jonka avulla munuaisten eritystoimintaa voidaan arvioida epäsuoraan plasman kreatiniinipitoisuuden avulla. Perinteisessä Cockcroft-Gaultin kaavassa on huomioitu ikä, paino ja sukupuoli. Nykyisin laskentakaavana käytetään CKD-EPI-kaavaa (Chronic kidney disease epidemiology collaboration), jossa muuttujina ovat kreatiniinipitoisuuden lisäksi ikä ja sukupuoli. (Marshall, Lapsley & Day 2017; Mäkelä & Saha 2020.)

Käypä hoito -suosituksen mukaan (Duodecim 2020) virtsan albumiinierityksen mittaamiseen voidaan käyttää useita tutkimustapoja. Albuminurian vuorokausivaihtelun takia kultaisena standardina pidetään albumiinin määrittämistä virtsan

vuorokausikeräyksestä (dU-Alb). Määritys voidaan tehdä myös ajastettuna yökeräyksenä (cU-Alb). (Duodecim 2020.) Ajastetussa yökeräyksessä potilas tyhjentää virtsarakkonsa ennen keräämisen aloittamista illalla nukkumaan mennessä ja merkitsee kellonajan muistiin minuutin tarkkuudella. Tämän jälkeen yön aikana erittyvä virtsa kerätään keräysastiaan. Aamulla virtsarakko tyhjenetään keräysastiaan ja kellonaika merkitään muistiin minuutin tarkkuudella. Keräysajan tulee olla vähintään kuusi tuntia. (Niskanen 2015; Rönnemaa & Mäkelä 2019c.)

Keräysmenetelmät eivät kuitenkaan sovellu hankalan toteutustapansa takia seulontamenetelmiksi. Potilaan kannalta vaivattomampi tutkimus on albumiini-kreatiniinisuhteen määrittäminen aamun ensimmäisestä virtsasta (U-AlbKrea). (Duodecim 2020.) Kreatiniini on määrityksessä käyttökelpoinen vertailukohde, sillä sitä erittyy virtsaan tasaisella nopeudella glomerulusvaurioista riippumatta. Ensimmäisen aamuvirtsan kohdalla määritysten toistettavuus on parempi kuin satunnaisesti päivän aikana otetuissa kertanäytteissä. (Jenssen 2019.)

Mäkelän (2020) näytönastekatsauksen mukaan aamunäytteestä mitattu albumiini-kreatiniinisuhde on suositeltava albuminurian seulontamenetelmä. Katsauksessa mukana olleiden tutkimusten perusteella viiterajoissa tulisi kuitenkin huomioida kreatiniinin erityksen vaihtelu riippuen henkilön lihasmassasta. Sukupuoli ja ikä vaikuttavat albumiini-kreatiniinisuhteen tulokseen, sillä kreatiniinin erityks on naisilla pienempää kuin miehillä ja erityks vähenee iän myötä. Kreatiniinin erityksen vähentyessä albumiini-kreatiniinisuhde suurenee, jolloin tuloksena voi olla väärä positiivinen löydös. Eräässä katsauksen tutkimuksessa albumiini-kreatiniinisuhde oli antanut väärän positiivisen tuloksen noin kolmasosalle yli 65-vuotiaista henkilöistä käytettäessä sukupuoliriippuvaisia raja-arvoja ($\geq 3,5$ mg/mmol naisilla ja $\geq 2,5$ mg/mmol miehillä). U-AlbKrea-tutkimuksen sensitiivisyys on hyvä, joten negatiivista tulosta voidaan pitää varsin luotettavana. (Mäkelä 2020.)

Albumiinin erityksessä esiintyy sekä vuorokausivaihtelua että päivittäistä vaihtelua. Eritystä voivat lisätä myös muun muassa virtsatieinfektiot, akuutit kuumetaudit, fyysinen rasitus, kuukautiset ja sydämen vajaatoiminta. Vaihtelun vuoksi albuminuriadiagnoosin tulisi perustua kahteen positiiviseen löydökseen kolmessa

tutkimuksessa 3–6 kuukauden aikana. Positiivinen tulos tulisi vahvistaa kerta-
näytteen albumiini-kreatiniinisuhteen lisäksi määrittämällä albumiinin erityсно-
peus yön yli kerätystä virtsasta. (Niskanen 2015; Duodecim 2020.)

Albumiini-kreatiniinisuhteen kohdalla lievän albuminurian raja on miehillä 2,5
mg/mmol ja naisilla 3,5 mg/mmol. Käypä hoito -suosituksessa käytetään molem-
mille sukupuolille viitearvoa 3,0 mg/mmol. Voimakkaan albuminurian raja on mie-
hillä yli 25 mg/mmol ja naisilla yli 35 mg/mmol. Ajastetussa yökeräyksessä lievän
albuminurian merkinä pidetään tulostasoa välillä 20–200 µg/min vähintään kah-
della mittauskerralla 3–6 kuukauden aikana. Voimakkaassa albuminuriassa albu-
miinia erittyy yökeräyksessä virtsaan yli 200 µg/min. Eri tutkimusten viitearvot on
esitetty taulukossa 1. (Rönnemaa & Mäkelä 2019c.)

TAULUKKO 1. Albuminurian määrittämisessä käytettävät viitearvot eri diagnos-
tiikkamenetelmillä (mukaillen Rönnemaa & Mäkelä 2019c.)

	Vuorokausi- keräys (dU-Alb)	Ajastettu yökeräys (cU-Alb)	Albumiini/ kreatiniinisuhde
Normaali	< 30 mg/vrk	< 20 µg/min	< 3 mg/mmol
Lievä albuminuria	30–300 mg/vrk	20–200 µg/min	3–30 mg/mmol
Voimakas albuminuria	> 300 mg/vrk	> 200 µg/min	> 30 mg/mmol

4 VIERIANALYTIikka

4.1 Vierianalytiikka

Vierianalytiikka on potilaan läheisyydessä tapahtuvaa laboratorioanalysointia laitteilla, joita on yksinkertaista käyttää ja joilla tulokset saadaan nopeasti. Nämä laitteet voivat olla myös potilaan omaan käyttöön tarkoitettuja. Vierianalytiikasta voidaan käyttää myös lyhenteitä NPT (near patient testing) tai POCT (point-of-care testing). Laitteiden ylläpito ja laadunvalvonta vaatii laboratorioalan ammattilaisen vähintään analysejä suorittavan hoitohenkilökunnan tueksi. (Niemelä & Pulkki 2014.)

Vierianalytiikalla on useita etuja perinteisiin laboratoriopalveluihin verrattuna. Määritykseen riittää hyvin pieni näytemäärä, eikä analyysi yleensä edellytä näytteen esikäsitteilyä. Testitulokset on välittömästi hoitohenkilökunnan käytettävissä kliinisten hoitopäätösten tukena. (Nichols 2020.) Vieritutkimuksia voidaan tehdä esimerkiksi ensiavussa, sairaaloiden tehostetun hoidon osastoilla tai hoitoyksiköissä, joissa ei ole laboratoriota (Grönroos & Koskinen 2013). Näyttemateriaaleina voidaan käyttää muun muassa kokoverta ja virtsaa. Verinäyte otetaan yleensä ihopistonäytteenottona sormenpäältä tai alle kolmen kuukauden ikäisiltä lapsilta kantapäältä. (Labquality 2018.)

Vierianalytiikalla on myös joitakin rajoituksia ja heikkouksia. Vierianalytiikkalaitteissa käytetään yksittäisiä, kertakäyttöisiä reagensseja, joten yhden testin käyttökustannukset ovat korkeammat kuin keskitetysti tehtävissä laboratoriotutkimuksissa (Nichols 2020). Laitteilla voidaan yleensä määrittää yksi näyte kerrallaan. Yksittäinen tulos saadaan nopeasti, mutta näytemäärän kasvaessa vieritutkimuksen nopeus pienenee. (Grönroos & Koskinen 2013.)

Vieritestien tuloksia käytetään usein potilaan hoidossa akuutin kliinisen päätöksenteon tukena. Vierianalytiikan toteutuksesta vastaavat yleensä laboratoriokoulutuksen saaneen henkilökunnan sijaan muut hoitoalan ammattilaiset. Preanalyttisten, analyttisten ja postanalyttisten poikkeamien ja virhelähteiden tunnis-

taminen edellyttää riittävää koulutusta ja laaduntarkkailua. Vieritestien luotettavuuden varmistamiseksi testejä tekeväille henkilökunnalle tulee järjestää riittävä perehdytys sekä näytteenottoon että vieritestilaitteiden käyttöön. (Labquality 2018; Nichols 2020.)

Vieritestilaitteissa käytettävien mittausmenetelmien oikeellisuus osoitetaan validoinnilla, jossa laitteen tulostasoa verrataan tunnettuun laboratoriomenetelmään (Labquality 2018). Myös määritystulosten raportointiin tulee kiinnittää huomiota, jotta vieritestien tulokset saadaan kirjattua potilaan hoitotietoihin virheettömästi. Raportoinnin luotettavuus paranee, jos laitteella voidaan käyttää näytetunnistetta ja tulokset siirtyvät ohjausjärjestelmän kautta potilastietojärjestelmään. (Grönroos & Koskinen 2013; Nichols 2020.)

4.2 Laatuvaatimukset vierianalytiikassa

Lääketieteellisten laboratorioden laatua ja pätevyyttä koskevat vaatimukset määritellään kansainvälisessä SFS-EN ISO 15189 -laatustandardissa, jonka Suomen standardisoimisliitto on vahvistanut vuonna 2013. Standardissa on huomioitu muun muassa laboratoriomenetelmille vaadittavat validointi- ja verifiointiprosessit. Uuden kliiniskemiallisen mittausmenetelmän sopivuus käyttötarkoitukseen osoitetaan validoinnilla, jossa testiä verrataan referenssimenetelmään, jonka toistotarkkuus ja oikeellisuus ovat riittäviä. Validoinnissa on määriteltävä muun muassa mittausmenetelmän ja laitteen tekninen ja kemiallinen periaate, laitteen olosuhdevaatimukset, tarvittavat kalibroinnit ja eräkohtaiset säädöt sekä mittausalueen ylä- ja alarajat. Aiemmin validoidun laitemallin uuden laiteyksikön toimivuus voidaan varmentaa verifioinnilla, esimerkiksi vertaamalla potilasnäytteiden tuloksia laboratorion menetelmän tulostasoon. (Labquality 2018.)

SFS-EN ISO 15189 -standardin lisäksi on julkaistu Suomen standardisoimisliiton vuonna 2016 vahvistama SFS-EN ISO 22870 -standardi, jossa määritellään vierianalytiikkaa koskevat erityisvaatimukset. Standardi on tarkoitettu sovellettavaksi toimintayksiköissä, joissa suoritetaan vieritestauksena ihon läpi tapahtuvia mittauksia, uloshengitysilman analyysyjä tai fysiologisten parametrien in vivo -seurantaa. Toimintayksiköitä ovat esimerkiksi sairaalat, avohoidon toimipisteet

sekä liikkuvia terveystalvija tarjoavat organisaatiot. Standardissa painotetaan erityisesti laadunhallintaa ja vieritutkimuksia tekevän henkilökunnan pätevyyttä. (Labquality 2018.)

Kliinisten laboratoriotutkimusten laadunvarmistuksella pyritään varmistamaan ja parantamaan tutkimustulosten luotettavuutta. Laboratorioalan laadunvarmistukseen kuuluvat muun muassa laaduntarkkailu ja laadunauditoinnit. Sisäisen laadunohjauksen avulla pyritään varmistamaan käytettävien menetelmien toistettavuus ja tulostasot. Menetelmien luotettavuutta seurataan myös ulkoisilla laadunarviointiohjelmilla, joihin laboratoriot osallistuvat tutkimalla laaduntarkkailunäytteitä. (Grönroos & Koskinen 2013.)

Vieritestauksen laadunvarmistus voidaan jakaa kahteen vaiheeseen. Vieritestin käyttöönotto vaiheessa tulee varmentaa testin toimivuus sekä soveltuvuus käyttötarkoitukseen. Tämän jälkeen vieritestausta seurataan sisäisen laadunvarmistuksen ja ulkoisen laadunvarmistuksen avulla. Vieritestin validointi eli tiettyä käyttöä tai soveltamista koskevien vaatimusten täyttyminen suoritetaan vertaamalla testiä riittävän oikeelliseksi tunnettuun laboratoriomenetelmään. Validoinnilla osoitetaan menetelmän laadulliset ominaisuudet ja suorituskyky aiotussa käyttötarkoituksessa, huomioimalla muun muassa mittausmenetelmän periaate, laitteen olosuhdevaatimukset, tulostason ero laboratoriomenetelmästä, eri näytemuotojen soveltuvuus sekä menetelmän tärkeimmät virhelähteet. Aiemmin validoidun laitteen uuden laiteyksikön käyttöönotto voidaan tehdä verifiointilla, jolla varmennetaan laitteen toimivuus esimerkiksi vertaamalla riittävän suuren potilasnäyttemäärän tuloksia laboratoriomenetelmän tulostasoon. (Labquality 2018.)

Vieritestauksessa sisäiseen laadunohjaukseen kuuluu henkilökunnan osaamisen varmistaminen, laitteiden ja reagenssien toimivuuden testaaminen kontrolliliuoksilla sekä mahdollisten poikkeamien selvittäminen ja korjaaminen. Laitteet kontrolloidaan käyttämällä yleensä kaupallisia kontrolliliuoksia, joiden tulostasot tunnetaan ja joille on määritelty sallittu vaihteluväli. Vierilaitteiden kontrollointitiheys tulee suunnitella käyttötarkoitukseen soveltuvaksi esimerkiksi potilasnäytteiden analysointi tiheyden mukaan. Päivittäin käytettävä laite tulee myös kontrolloida päivittäin, satunnaisesti käytettävä laite on kontrolloitava aina ennen jokaista po-

tilasnäytettä. Kontrollointi on tehtävä myös testipaketin tai reagenssierän vaihtuessa tai epäiltäessä potilastuloksen oikeellisuutta. Poikkeamien kohdalla hoitoyksikön on oltava yhteydessä tukilaboratorioon. (Labquality 2018.)

Sisäistä laadunohjausta täydennetään ulkoisen laadunarvioinnin avulla. Laadunarviointipalvelujen tuottaja toimittaa vieritestejä tekevään yksikköön laadunarviointinäytteen, joka analysoidaan potilasnäytteiden tapaan. Tulokset raportoidaan palvelun tuottajalle, joka vertailee tulostasoja muiden samaa tutkimusta tekevien yksiköiden välillä. Laadunarviointikierrokseen osallistuneet yksiköt saavat raportin vertailun tuloksista. (Labquality 2018.)

On otettava huomioon, että vieritestaus voidaan helposti tuoda potilaalle, mutta mukaan ei välttämättä saada laboratoriohenkilökunnan asiantuntemusta. Monimutkaisempia analyysipaneeleja on vaikea tulkita ilman riittävää teknistä asiantuntemusta ja tietämystä. On potilaan etu, että vieritestauksessa käyttää laboratoriohenkilökunta, joka suorittaa ne laadukkaasti. Yksi tärkeimmistä ongelmista liittyy laadunarviointiin. Vieritestauksen laaja käyttö laboratoriohenkilökunnan seurannan ulkopuolella voi johtaa uusiin ongelmiin laadunvarmistuksessa. (Luppa ym. 2011.)

On selvää, että vieritestauksen käyttö ilman asianmukaista koulutettua henkilöstöä voi johtaa epäluotettaviin tuloksiin ja testaaja joutuu tukeutumaan laboratoriohenkilökuntaan useammin. Vieritestauksen jatkuva kehittäminen johtaa todennäköisesti laitteiden sisäänrakennettuun laadunohjaukseen, jolloin nykyiset sisäisen ja ulkoisen laadunohjauksen käytännöt vanhenevat. Epäpätevän henkilöstön käytön myötä ongelmat voivat lisääntyä erityisesti pre- ja postanalyttisissä vaiheissa. (Luppa ym. 2011.)

5 TESTILAITTEET JA MITTAUSMENETELMÄT

5.1 Abbott Afinion 2

Abbott Afinion 2 on kompakti analysaattori useiden erilaisten vieritestien analysointiin. Afinion 2 -vieritestilaitteella voidaan testata ACR:n lisäksi myös HbA1c, CRP ja lipidipaneeli. Näytteeksi kelpaavat niin kokoveri, plasma kuin virtsakin. Laite saadaan myös yhdistettyä suoraan laboratorion tietojärjestelmään, johon testitulokset siirtyvät luotettavasti suoraan. Testikasetit sisältävät kaikki tarvittavat reagenssit sekä integroidun näytteenottokapillaarin. Afinion 2 -vierilaite sisältää virheentunnistus- ja itsetarkastelujärjestelmän, joka eliminoi väärät tulokset. Laite ei myöskään vaadi kalibrointia tehtaalla tehdyn kiinteän referenssimenetelmää vastaavan kalibroinnin takia. Testikasetin viivakoodi sisältää kalibrointitiedot, joita käytetään tulosten laskennassa. (Abbott b. 2021.)

Testikasetin ollessa analysaattorissa integroitu kamera lukee kasetin viivakoodin ja suorittaa testin. Näyte ja reagenssit siirtyvät reagenssisäiliöiden välillä ja kamera kuvaa mittaustapahtuman. Led-valot valaisevat reaktioalueen ja kamera mittaa heijastuneen tai läpi menneen valon intensiteetin, joka muunnetaan testitulokseksi. Laite suorittaa käynnistyksen yhteydessä sisäisen testauksen, jossa se käy läpi laitteiston ja ohjelmiston kunnon, testikasetin ja nesteiden kuljetusjärjestelmän sekä kameran toiminnan. (Afinion 2020.)

Afinion ACR -testikasetissa albumiini määritetään kiinteän faasin menetelmällä kulta-vasta-aine-konjugaatin avulla. Kreatiniinimääritys sisältää neljä entsymaattista vaihetta. Määritysten jälkeen laite ilmoittaa albumiinipitoisuuden, kreatiinipitoisuuden ja lasketun albumiini-kreatiniinisuhteen. (Abbott 2019.) Afinion 2 -vierilaitteen ACR-testin albumiinin mittausraja on 5,0–200,0 mg/l ja kreatiniinin 16,4–339,9 mg/dl ja näin ollen suhde voidaan ilmoittaa välillä 1,0–1225,0 mg/g (Afinion 2020).

5.2 Cobas 8000

Cobas 8000 on vuonna 2011 lanseerattu muunneltava moduulipohjainen työalueratkaisu, jolla voidaan analysoida laaja valikoima kliinisen kemian ja immunokemian *in vitro* -diagnostiikkaa suuritehoisissa laboratorioissa. Cobas 8000 -analysaattorikonaisuuteen on yhdistetty useampi yksittäinen analysaattori, jotka voidaan valita laboratorion tarpeiden mukaan. Saatavilla on ISE-yksikkö, fotometriset 502-, 701- ja 702-yksiköt sekä immunokemian 801- ja 602-yksiköt. Cobas 8000 voidaan liittää valmistajan muihin moduuleihin, kuten lajittelijaan ja jälkisäilytysyksikköön. Immunokemian analysaattorit käyttävät kertakäyttöisiä pipettejä jokaiseen pipetointiin carry-over-ilmiön eliminoimiseksi ja kliinisen kemian analysaattoreissa ultraäänisekoittaja vähentää vaahtoutumista sekä carry-overia kontaktittomalla reaktioseoksen sekoituksella. Reagenssit ovat valmiita ja ne voidaan lisätä suoraan analysaattoriin. (Roche 2018.)

Albumiinin mittausalue virtsasta on 3–400 mg/l ja suurissa pitoisuuksissa voidaan tehdä uudelleenajo laimennossuhteella 1:11, jolloin tulos automaattisesti kerrotaan laimennoskertoimella 11. Mittausalueen alaraja 3 mg/l ja blank-arvo 2 mg/l on säädetty Clinical and Laboratory Standards Institutun (CLSI) EP17-A vaatimusten mukaisesti, jolloin blank-arvo on pitoisuus, jonka alapuolella analyttivaapaat näytteet ovat 95 %:n todennäköisyydellä. Mittausraja perustuu blank-arvoon ja matalien pitoisuuksien näytteiden keskihajontaan ja se vastaa pienintä havaittavaa analyttipitoisuutta, joka voidaan mitata blank-arvon yläpuolella 95 %:n todennäköisyydellä. (Roche 2020.) Kreatiniinin mittausalue on virtsanäytteillä 100–54 000 $\mu\text{mol/l}$ (1,1–610 mg/dl). Suuret pitoisuudet laimennetaan suhteella 1:2,5 ja laimennoskerroin on näin ollen 2,5. Mittauksen alaraja 100 $\mu\text{mol/l}$ on alhaisin mitattava analyttitaso, joka voidaan erottaa nollasta. (Roche 2019.)

5.3 Albumiinin mittausmenetelmät

Afinion 2 ACR -testikasetissa näyte laimennetaan ja se kulkeutuu monoklonaalisilla anti-albumiini-vasta-aineilla päällystetyn nitroselluloosikalvon läpi, joka tiivistää ja immobilisoi albumiinin näytteestä. Kulta-vasta-ainekonjugaatti sitoutuu immobilisoituun albumiiniin, jolloin syntyy punaruskea kalvo. Ylimääräinen kulta-vasta-ainekonjugaatti poistetaan pesussa ja analysaattorin kamera mittaa kalvon värin voimakkuuden, joka on verrannollinen albumiinin määrään näytteessä. (Abbott 2019.)

Virtsan albumiinipitoisuuden määrittämiseen käytetään yleensä immunoturbidometristä menetelmää, joko monoklonaalisilla tai polyklonaalisilla vasta-aineilla (Martin 2011). Turbidometrisessä menetelmässä mitataan näytteen läpi kulkeutuvaa valoa ja sameutumisreaktiota, jonka aiheuttaa antigeeni-vasta-aine sitoutuminen. Sitä voidaan käyttää kaikissa laitteissa, jotka sisältävät fotometrin. Turbidometri on helppo automatisoida ja sen reagenssit ovat stabiileja. Käytettävä valo on monokromaattista, joten se ei absorboidukaan näytteeseen. Menetelmän tärkein virhelähde on näytteen lipeemisyys. (Koivunen & Krogsrud 2006.)

Cobas 8000 -analysaattori käyttää albumiinin mittaukseen vasta-aineperäistä agglutinaatiota, jonka vahvuus mitataan turbidometrisesti. Analyysissä käytetään polyklonaalisia lampaan albumiinivasta-aineita, jotka luovat näytteet antigeenin kanssa antigeeni-vasta-aine-kompleksin ja aiheuttaa agglutinaation. (Roche 2020.)

5.4 Kreatiniinin mittausmenetelmät

Kreatiniini voidaan määrittää erilaisilla entsyymaattisilla menetelmillä, joissa lopputuotteena muodostuu värillinen yhdiste (Lamb & Price 2015). Entsyymaattinen mittaus perustuu entsyymeihin eli proteiineihin, jotka katalysoivat biologisia reaktioita. Reaktiossa substraatti sitoutuu entsyymimolekyylin aktiiviseen keskukseen. Keskuksen rakenne pystyy sitomaan vain tietyn rakenteen omaavia molekyylejä ja siksi entsyymi katalysoi vain reaktioita, joissa substraatti sitoutuu entsyymin aktiiviseen keskukseen. (Niemelä & Pulkki 2014.)

Afinion ACR -testikasetilla kreatiniini määritetään neljän kolometrisen entsyymaattisen vaiheen avulla, joissa tapahtuu inkubaatio kahden erillisen entsyymiliuoksen välillä. Väriäinen lopputuote mitataan testikasetin kaivossa. (Abbott 2019.) Cobasin entsyymaattinen mittaus perustuu kreatiniinin muuntamiseen glysiiniksi, formaldehydiksi ja vetyperoksidiksi kreatininaasin, kreatinaasin ja sarkosiinioksidiaasin avulla. Vetyperoksidi reagoi peroksidaasin katalysoimana 4-aminofenatsonin ja HTIBa:n kanssa. Tästä muodostuu kinoni-imiini-kromogeeni, jonka väri-intensiteetti on suoraan verrannollinen seoksen kreatiniinipitoisuuteen. (Roche 2019.)

Entsyymi-substraattikompleksi noudattaa Michaelis-Mentenin kinetiikkaa, jossa reaktioliuoksen entsyymin konsentraatio on vakio ja substraatin taas vaihteleva ja näin reaktionopeus alhaisilla substraattipitoisuuksilla on verrannollinen substraatin konsentraatioon. Substraatin lisääntyessä yhä suurempi osuus entsyymimolekyyleistä sitoutuu reaktioon ja entsyymin määrä muodostuu reaktion rajoittavaksi tekijäksi. Kun kaikki entsyymimolekyylit ovat sitoutuneet reaktioon on saavutettu tämän entsyymipitoisuuden suurin reaktionopeus. Biologiset entsyymisreaktiot ovat todellisuudessa kahden substraatin reaktioita. (Niemelä & Pulkki 2014.)

6 TUTKIMUSMENETELMÄT

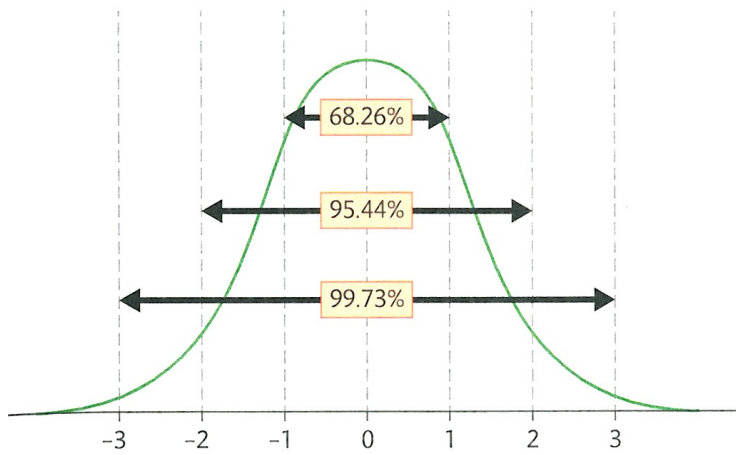
6.1 Tilastolliset tunnusluvut

Opinnäytetyötä varten mitataan anonyymeinä saatujen virtsanäytteiden albumiini- ja kreatiniinipitoisuudet sekä albumiini-kreatiniinisuhde Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteella. Laitteen tuloksia vertaillaan samojen näytteiden Cobas 8000 -analysointilaitteella määritettyihin tuloksiin. Tulosten analysoinnissa käytetään tilastomatemattisia menetelmiä.

Havaintoaineiston muuttujan jakaumaa voidaan kuvata erilaisten tunnuslukujen avulla. Muuttujan arvojen sijaintia ja keskimääräisiä ominaisuuksia kuvataan sijaintiluvuilla, joista käytetyin on aritmeettinen keskiarvo. Hajontaluvut, kuten keskihajonta, kuvaavat muuttujan arvojen jakaantumista keskiarvon ympärille. (Uhari & Nieminen 2012.)

Aritmeettinen keskiarvo saadaan laskettua jakamalla muuttujan kaikkien arvojen summa arvojen määrällä. Opinnäytetyössä lasketaan aritmeettinen keskiarvo sekä vieritestilaitteen että referenssianalysointilaitteen tuloksille tulostasojen vertailemista varten. Lisäksi molempien laitteiden tuloksille lasketaan keskihajonta, joka kuvaa muuttujan arvojen vaihtelua ja keskimääräistä etäisyyttä keskiarvosta. (Uhari & Nieminen 2012.)

Normaalijakaumassa havaintoaineiston muuttujan arvot jakautuvat symmetrisesti siten, että arvojen esiintymisfrekvenssi on suurin jakauman keskikohdassa ja pienenee asteittain jakauman reunoja kohti mentäessä (kuva 1). Normaalijakaumaa noudattavalla muuttujalla noin 68 % arvoista sijoittuu +/- yhden keskihajonnan (SD) etäisyydelle keskiarvosta ja noin 95 % arvoista sijoittuu +/- kahden keskihajonnan etäisyydelle. Yli 99 % arvoista sijoittuu +/- kolmen keskihajonnan etäisyydelle keskiarvosta. (Uhari & Nieminen 2012; Blann 2018.)



KUVA 1. Normaalijakaumassa lähes kaikki muuttujan arvot sijoittuvat +/- kolmen keskihajonnan etäisyydelle keskiarvosta (Blann 2018).

Keskihajonnan mittayksikkö on sama kuin alkuperäisellä muuttujalla. Yksiköstä riippumaton hajontaluku eli variaatiokerroin saadaan suhteuttamalla keskihajonta keskiarvoon. Variaatiokertoimen avulla voidaan vertailla esimerkiksi eri mittayksiköillä mitattujen muuttujien hajontaa sekä muuttujia, joilla on erilaiset keskiarvot. Mitä pienempi tulosten variaatiokerroin on, sitä lähempänä yksittäiset tulokset ovat keskiarvoa. (Kirkwood & Sterne 2003; Buckingham 2014.)

Kahden tai useamman muuttujan välistä tilastollista riippuvuutta voidaan tutkia useilla tavoilla. Määrää mittaavien muuttujien välistä yhteyttä voidaan havainnollistaa esimerkiksi graafisella sirontakuviolla eli korrelaatiodiagrammilla, jossa kahden muuttujan arvot esitetään pistejoukkona xy-koordinaatistossa. Jos pisteet sijoittuvat koordinaatistossa hajalleen, ei muuttujien välillä ole yhteyttä. Systemaattinen sijoittuminen käyrän tai suoran ympärille tarkoittaa, että muuttujien välillä on yhteys. Korrelaatio voi olla positiivinen, jolloin toisella muuttujalla korkean arvon saanut havainto sijoittuu myös toisella muuttujalla korkealle. Negatiivisessa korrelaatiossa toisen muuttujan arvo pienenee toisen muuttujan arvon kasvaessa. Linearisessa riippuvuudessa pistejoukko keskittyy kuvitellun suoran ympärille. (Uhari & Nieminen 2012.)

Riippuvuuden voimakkuutta voidaan arvioida visuaalista kuvaajaa täsmällisemmin korrelaatiokertoimen avulla. Korrelaatiokerroin kuvaa sirontakuvion kaikkien pisteiden keskimääräistä etäisyyttä pistejoukon läpi kuvitellusta suorasta. Yleisin riippuvuutta kuvaava tunnusluku on Pearsonin korrelaatiokerroin, jota voidaan

käyttää välimatka-asteikollisilla muuttujilla. Korrelaatiokerroimen arvo voi olla -1:n ja +1:n välillä. Arvo -1 tarkoittaa täydellistä negatiivista korrelaatiota muuttujien välillä, jolloin kaikki sirontakuvion pisteet sijaitsevat samalla laskevalla suoralla. Arvolla +1 muuttujien välillä on täydellinen positiivinen korrelaatio eli kaavion kaikki pisteet sijaitsevat samalla nousevalla suoralla. Korrelaatiokerroin 0 merkitsee, että muuttujien välillä ei ole lineaarista riippuvuutta. Pearsonin korrelaatiokerroimen neliötä voidaan lisäksi käyttää kuvaamaan korrelaation selitysosuutta eli sitä, kuinka suuren osuuden toinen muuttuja selittää toisesta muuttujasta. Selitysosuus voi olla hyödyllinen korrelaatiokerroimen merkittävyyden arvioinnissa. (Uhari & Nieminen 2012; Bowers 2014.)

Pearsonin korrelaatiokerroin on käyttökelpoinen tunnusluku silloin, kun vertailtavien muuttujien arvot noudattavat normaalijakaumaa. Havaintoaineiston keskiarvosta selvästi poikkeavilla arvoilla voi kuitenkin olla huomattavan suuri vaikutus Pearsonin korrelaatiokerroimeen, ja yksittäiset korrelaatiodiagrammin kaukaiset pisteet voivat aiheuttaa voimakkaan korrelaatiokerroimen etenkin silloin, kun havaintojen määrä on pieni. Normaalijakaumaa noudattamattomalla tai keskiarvosta poikkeavia arvoja sisältävällä havaintoaineistolla tilastollisen yhteyden tutkimiseen sopii paremmin Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin, jossa tulokset asetetaan suuruusjärjestykseen ja korrelaatio lasketaan käyttämällä alkuperäisten mittaustulosten sijaan tulosten järjestyslukuja. (Uhari & Nieminen 2012; Blann 2018.)

6.2 Laskukaavat

Aritmeettinen keskiarvo (\bar{x}) lasketaan kaavalla

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i.$$

Kaikki havaintoaineiston tulokset (kaavassa $x_1, x_2 \dots x_n$) lasketaan yhteen ja summa jaetaan tulosten lukumäärällä (n). (Uhari & Nieminen 2012.)

Keskihajonta (s) lasketaan kaavalla

$$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}.$$

Kaavassa n on tulosten kokonaismäärä, x_i yksittäinen tulos ja \bar{x} tulosten aritmeettinen keskiarvo. Aineiston kaikista tuloksista vähennetään tulosten aritmeettinen keskiarvo ja saatu luku korotetaan toiseen potenssiin. Näin saatujen arvojen summa jaetaan luvulla $n - 1$, jolloin saadaan neliöpoikkeamien keskiarvoa kuvaava varianssi. Varianssista otetaan neliöjuuri, jolloin myös mittayksikkö palautuu samaksi kuin alkuperäisellä muuttujalla. (Uhari & Nieminen 2012.)

Variaatiokerroin (CV) lasketaan kaavalla

$$CV = s / \bar{x} \times 100 \%$$

Muuttujan arvojen keskihajonta (s) jaetaan aritmeettisellä keskiarvolla (\bar{x}) ja tulos ilmoitetaan prosentteina. (Buckingham 2014.)

Pearsonin korrelaatiokerroin (r) lasketaan kaavalla

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}.$$

Kaavassa n on lukuparien x_i, y_i lukumäärä ja \bar{x} ja \bar{y} muuttujien x ja y aritmeettiset keskiarvot. Kummallekin vertailtavalle muuttujalle lasketaan yksittäisten arvojen poikkeamat keskiarvosta ja poikkeamien tulot lasketaan yhteen. Nimittäjänä on muuttujien keskihajontojen tulo. (Uhari & Nieminen 2012; Linnet & Boyd 2015.)

Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin (r_s) lasketaan kaavalla

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)}.$$

Vertailtavien lukuparien muuttujien arvot asetetaan suuruusjärjestykseen ja arvoille annetaan järjestysluku. Kaavassa d_i on muuttujien järjestyslukujen erotus ja n on lukuparien lukumäärä. (Uhari & Nieminen 2012.)

7 OPINNÄYTETYÖN VAIHEET

7.1 Näytteiden analysointi

Näytteet kerättiin Fimlabin ja Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin laboratorioissa. Fimlab keräsi näytteitä kesän ajan ja näytteet pakastettiin, kun taas EPSHP keräsi näytteet muutaman viikonajalta ja säilyttivät näytteitä jääkaapissa. Saimme näytteitä niin viitearvojen sisä- kuin ulkopuolelta ja näistä valitsimme kattavan kokoelman testattavaksi. Valitsimme myös muutaman laimennettavan näytteen, jotta nähdään Abbott Afinion 2 -vierilaitteen kyky mitata korkeita pitoisuuksia.

Analysoimme 28 näytettä, joista saimme vertailuun 19 näytteen kaikki tulokset, näistä 8 näytteen tulokset olivat yli viitearvojen ja näistä 2 oli laimennettuja. Kaikista analysoiduista näytteistä kuuden arvot jäivät alle Afinion 2 -vierilaitteen mittausalueen, joten emme saaneet näistä tarkkoja lukemia ja kolmen näytteen tulokset olivat yli mittausalueen, kun laimennettiin toista analyyyttiä.

Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteen toiminta tarkistettiin Abbott Diagnosticssin omilla laadunvalvontatesteillä sekä matalalla että korkealla tulostasolla. Matalan tason C I -kontrollinäytteellä (LOT10205377) tulokset olivat albumiinille 12,5 mg/l, kreatiniinille 7,6 mmol/l ja albumiini-kreatiniinisuhteelle 1,7 mg/mmol. Korkean tason C II -kontrollinäytteellä (LOT10205375) tulokset olivat albumiinille 86,6 mg/l, kreatiniinille 18 mmol/l ja albumiini-kreatiniinisuhdeelle 4,8 mg/mmol. Kaikki kontrollinäytteiden tulokset olivat hyväksytyissä raja-arvoissa.

Ennen analysointia näytteet sulatettiin ja sentrifugoitiin. Testikasetin näytteenotto-osan kapillaari täytettiin näyteputkesta, näytteenotto-osa asetettiin takaisin testikasettiin ja testikasetti analysoitiin Afinion 2 -vierilaitteella. Kaikkien näytteiden albumiini-, kreatiniini- ja albumiini-kreatiniinisuhdetulokset kirjattiin suoraan Microsoft Excel -taulukkolaskentaohjelmaan.

7.2 Tulosten analysointi

Referenssimenetelmällä ja Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteella saadut tulokset on esitetty liitteessä 1. Laitteiden tulostasojen vertailemiseksi tuloksille laskettiin Microsoft Excel -taulukkolaskentaohjelmalla useita erilaisia tilastollisia tunnuslukuja. Cobas 8000 -analysointilaitteen ja Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteen tuloksista määritetyt aritmeettiset keskiarvot, keskihajonnat, variaatiokertoimet, Pearsonin korrelaatiokertoimet sekä Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimet näytteiden albumiini- ja kreatiniinipitoisuuksille sekä albumiini-kreatiniinisuhteelle on kirjattu taulukkoon 2.

Cobas 8000 -analysointilaitteen ja Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteen albumiinimäärittysten, kreatiniinimäärittysten ja albumiini-kreatiniinisuhteiden tuloksista tehtiin Excel-ohjelmalla lisäksi korrelaatiodiagrammit, joissa x-akselilla on Cobas 8000:n tulos ja y-akselilla Abbott Afinion 2:n antama tulos. Korrelaatiodiagrammeissa on ilmoitettu myös Pearsonin korrelaatiokertoimen neliöt. Diagrammit on esitetty kuvissa 2–4.

8 TULOKSET JA NIIDEN TARKASTELO

8.1 Tulokset

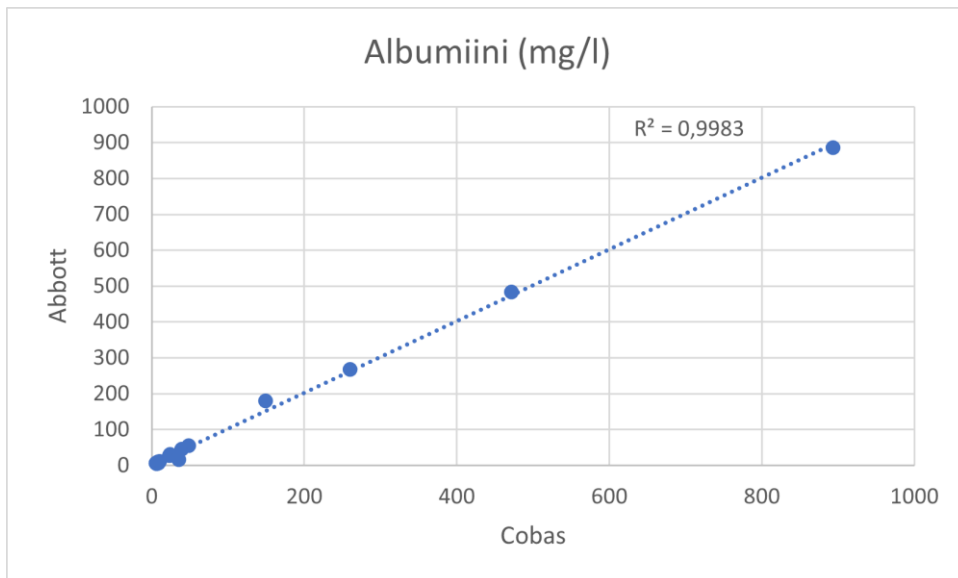
Cobas 8000 -analysointilaitteella mitattujen pitoisuuksien aritmeettiset keskiarvot olivat albumiinille 101,50 mg/l ja kreatiniinille 7,97 mmol/l. Albumiini-kreatiniinisuhteen aritmeettiseksi keskiarvoksi tuli 15,85 mg/mmol. Abbott Afinion 2 -vierilaitteella vastaavat luvut olivat albumiinille 104,16 mg/l, kreatiniinille 6,86 mmol/l ja albumiini-kreatiniinisuhteelle 18,79 mg/mmol. Abbottin keskiarvot olivat albumiinin kohdalla 2,6 % referenssilaitetta korkeammat, kreatiniinin kohdalla 13,9 % matalammat ja albumiini-kreatiniinisuhteen kohdalla 18,5 % korkeammat.

Albumiinipitoisuuksien keskihajonta oli Cobasilla 219,06 mg/l ja vierilaitteella 219,09 mg/l. Kreatiniinimääritysten keskihajonta oli referenssilaitteella 5,23 mmol/l ja Abbottilla 4,00 mmol/l. Albumiini-kreatiniinisuhteen keskihajonta oli Cobasilla 30,42 mg/mmol ja Abbottilla 36,54 mg/mmol. Abbottin prosentuaalinen ero referenssilaitteeseen oli kreatiniinin kohdalla 23,5 % pienempi ja albumiini-kreatiniinisuhteella 20,1 % suurempi. Albumiinin määrittämisessä keskihajontojen ero pyöristyy 0,0 %:iin.

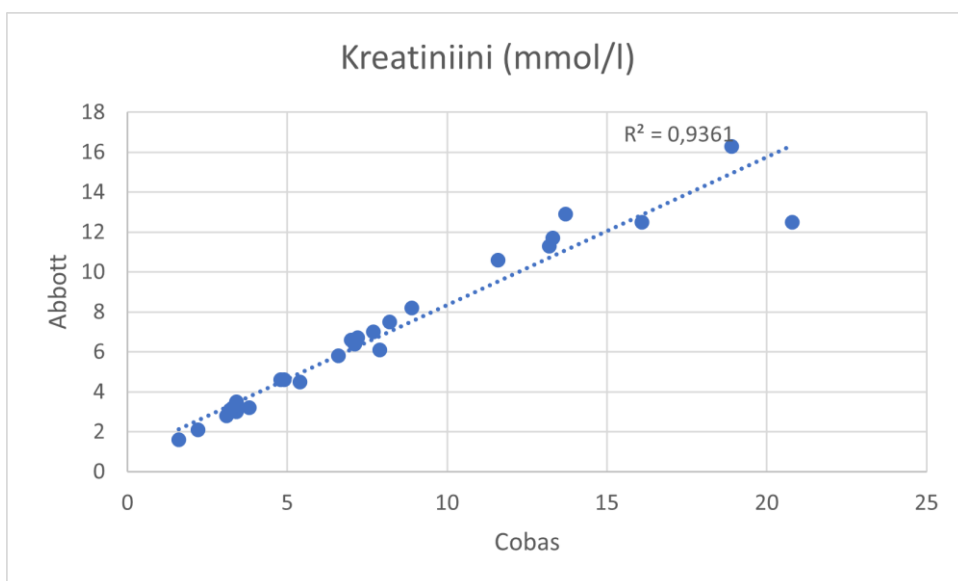
Variaatiokerroin eli keskihajonnan ja keskiarvon suhde oli Cobasilla albumiinimäärittämisillä 215,83, kreatiniinimäärittämisillä 65,63 ja albumiini-kreatiniinisuhteella 191,94. Abbottilla variaatiokerroin oli albumiinilla 210,34 (ero Cobasiin 2,5 %), kreatiniinilla 58,35 (ero Cobasiin 11,1 %) ja albumiini-kreatiniinisuhteella 194,43 (ero Cobasiin 1,3 %).

Pearsonin korrelaatiokerroin oli albumiinimäärittämisosalla 0,9991, kreatiniinimäärittämisosalla 0,9675 ja albumiini-kreatiniinisuhteella 0,9997. Pearsonin korrelaatiokertoimen neliö oli albumiinimäärittämisosalla 0,9983, kreatiniinimäärittämisosalla 0,9361 ja albumiini-kreatiniinisuhteella 0,9995. Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin oli puolestaan albumiinimäärittämisosalla 0,9489, kreatiniinimäärittämisosalla 0,9815 ja albumiini-kreatiniinisuhteella 0,9618.

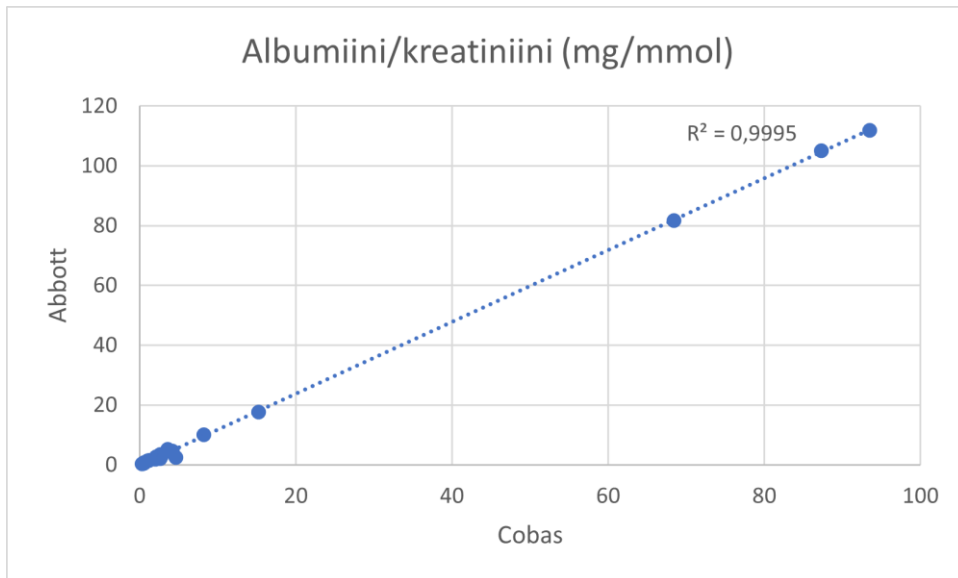
Cobas 8000 -analysointilaitteen ja Abbott Afinion 2 -vierilaitteen albumiinimäärittysten, kreatiniinimäärittysten ja albumiini-kreatiniinisuhteiden tulokset on kuvattu korrelaatiodiagrammeina (kuvat 2, 3 ja 4).



KUVA 2. Albumiini.



KUVA 3. Kreatiniini.



KUVA 4. Albumiini-kreatiniinisuhde.

Havaintoaineiston tunnusluvut on koottu taulukkoon 2.

TAULUKKO 2. Aineiston tilastolliset tunnusluvut.

	Albumiini		Kreatiniini		Albumiini/kreatiniini	
	Cobas	Abbott	Cobas	Abbott	Cobas	Abbott
Aritmeettinen keskiarvo	101,50	104,16	7,97	6,86	15,85	18,79
Keskiahajonta	219,06	219,09	5,23	4,00	30,42	36,54
Variaatio-kerroin	215,83	210,34	65,63	58,35	191,94	194,43
Pearsonin korrelaatio	0,9991		0,9675		0,9997	
Pearsonin neliö	0,9983		0,9361		0,9995	
Spearmanin korrelaatio	0,9489		0,9815		0,9618	

8.2 Tulosten tarkastelu

Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteen albumiinin mittaustulokset ovat hieman korkeammat kuin referenssinä käytetyn Cobas 8000 -analysointilaitteen. Albumiinin kohdalla Afinion2 -vieritestilaitteen tulokset ovat luotettavia. Kreatiniinin kohdalla vieritestilaitte antoi keskiarvoisesti 13,9 % matalammat tulokset kuin referenssimenetelmä. Cobas 8000:lla analysoiduista, normaalialueella olevista virtsan kreatiniiniarvoista osa jäi Afinion2 -vieritestilaitteen mittausalueen alapuolelle ja tämän vertailun ulkopuolelle. Albumiini-kreatiniinisuhteen kohdalla Pearsonin korrelaatiokerroin oli korkea (0,9997). Afinion 2 -vieritestilaitteen tulosten keskiarvo oli 18,5 % korkeampi kuin referenssimenetelmällä. Myös tulosten keskihajonta oli referenssimenetelmää 20,1 % suurempi.

Pearsonin korrelaatiokerroimet Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteen ja Cobas 8000 -analysointilaitteen albumiinituloksille ja albumiini-kreatiniinisuhteelle olivat korkeat (albumiini 0,9991 ja albumiini-kreatiniinisuhde 0,9997). Abbottin vieritestilaitteella mitattujen albumiinitulosten (n = 20) vaihteluväli oli 5,8–885 mg/l ja suurin osa tuloksista oli matalia (alle 50 mg/l). Tulosten aritmeettinen keskiarvo oli 104,16 mg/l ja keskihajonta 219,09 mg/l. Albumiini-kreatiniinisuhteiden (n = 19) kohdalla vaihteluväli oli 0,4–111,8 mg/mmol, keskiarvo oli 18,79 mg/mmol ja keskihajonta 36,54 mg/mmol.

Abbottilla mitattujen kreatiniinitulosten (n = 26) vaihteluväli oli 1,6–16,3 mmol/l. Tulosten hajonta oli pienempi kuin albumiinin ja albumiini-kreatiniinisuhteen kohdalla (keskiarvo 6,86 mmol/l ja keskihajonta 4,00 mmol/l). Myös korrelaatiogrammilla tulokset sijoittuvat tasaisemmin kuin albumiinin ja albumiini-kreatiniinisuhteen tulokset. Keskimääräisestä poikkeavia tuloksia oli vähän. Pearsonin korrelaatiokerroin (0,9675) on luotettava.

Abbott Afinion 2 -vieritestilaitteen ja Cobas 8000 -analysointilaitteen tulosten keskiarvoja tarkasteltaessa voidaan huomata, että albumiinin tulokset olivat Abbottilla keskimäärin hieman Cobasia korkeammat (2,6 %), kreatiniinin tulokset Cobasia matalammat (13,9 %) ja albumiini-kreatiniinisuhteen tulokset Cobasia korkeammat (18,5 %).

9 POHDINTA

Näytteet toimitettiin meille sekundääriputkissa ilman minkäänlaisia tietoja näytteenantajasta. Tutkimusaineisto kerättiin analysoimalla noin 30 näytettä, jolloin tulosten määrä riittää luotettavien tilastollisten päätelmien tekemiseen. Analysoitaviksi näytteiksi valittiin eritasoisia tuloksia normaaleista patologisiin. Kvantitatiivisena analyysinä tehtävässä tutkimuksessa ei käsitellä näytteiden antajien henkilötietoja ja näin ollen Fimlabin näytteissä tulokset oli kirjattuna sekundääriputkessa olleeseen tarraan ja Etelä-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin näytteet oli numeroitu ja tulokset kirjattu paperikaavakkeeseen. Näin ollen potilaiden tietosuoja toteutui ja näytteet voitiin käsitellä täysin anonyymeina.

Näytteiden säilytysolosuhteiden vuoksi mikään näyte ei kuitenkaan ollut laitevalmistaja Abbottin suositusten mukainen. Afinion 2 -vierilaitteen ohjekirjan mukaan näytteitä ei saisi pakastaa tai säilyttää yli viittä vuorokautta jääkaapissa. (Abbott 2019). Näytteiden keräyksen teknisen suorituksen vuoksi näytteet jouduttiin kuitenkin pakastamaan tai säilyttämään pidempään jääkaapissa, jotta saimme mitattavaksi samanaikaisesti useita näytteitä eri tulostasoilta. Näytteet kuitenkin sentrifugoitiin ennen mittausta mahdollisen sakan muodostumisen vuoksi ja mahdollisten häiriötekijöiden minimoimiseksi.

Afinion 2 -vieritestilaitteen mittausalue on kapeampi kuin Cobas 8000 -analysaattorilla ja siksi osassa laimennetuista, korkeita pitoisuuksia sisältävistä näytteistä emme saaneet yhdellä mittauksella kaikkia arvoja. Täytyy kuitenkin ottaa huomioon, että Afinion 2 -vierilaite on suunniteltu erilaiseen käyttötarkoitukseen kuin suuri Cobas 8000 -analysaattoriketju. Vierilaitteen käyttötarkoituksia ovat seurlonta- ja seurantatutkimukset ja näin ollen mittausalueen ulkopuolelle menevät arvot tulisi tutkia tarkemmin.

Abbott Afinion 2 -vierilaite toimi normaalisti ja laitevalmistajalta saamiemme kontrollinäytteiden perusteella mittaus tapahtui onnistuneesti. Albumiinin korkeat pitoisuudet voisivat johtua näytteiden aikaisemmasta säilytyksestä tai vierilaitteen kyvystä mitata korkeita tuloksia, koska suurimmat erot saimme juuri korkeita albumiinipitoisuuksia sisältäneistä näytteistä. Kreatiniinin kohdalla useat Cobas

8000:lla saadut normaalit arvot jäivät Afinion 2 -vierilaitteella mittausalueen alapuolelle ja näytteet jäivät vertailun ulkopuolelle.

Abbott Afinion 2 -vierilaitteen ja Cobas 8000 -analysaattorin tulosten keskiarvot erosivat toisistaan. Albumiinin tulokset olivat Abbottilla hieman Cobasia korkeammat, kreatiniinin tulokset matalammat ja albumiini-kreatiniinisuhteen tulokset korkeammat. Tulosten keskiarvojen erot laitteiden välillä ovat johdonmukaisia, sillä Abbottin matalammat kreatiniinitulokset nostavat albumiini-kreatiniinisuhdetta.

Kahden muuttujan välistä tilastollista riippuvuutta voidaan kuvata erilaisten korrelaatiokertoimien avulla. Positiivinen korrelaatio on sitä voimakkaampi, mitä lähempänä korrelaatiokerroin on +1:tä (Uhari & Nieminen 2012). Pearsonin korrelaatiokerroin on kuitenkin käyttökelpoinen tunnusluku vain silloin, kun vertailtavat arvot noudattavat normaalijakaumaa (Blann 2018). Jos aineisto sisältää keskimääräisestä huomattavasti poikkeavia arvoja, voi korrelaatiokerroin muodostua todellista voimakkaammaksi. Vaikutus korostuu, jos havaintojen määrä on pieni. (Uhari & Nieminen 2012.)

Abbottin vierilaitteella mitattujen albumiinitulosten ja albumiini-kreatiniinisuhteiden vaihteluvälit olivat suuret ja suurin osa tuloksista oli verraten pieniä. Molemmissa tapauksissa tulosten hajonta oli siis laaja ja keskihajonta selvästi keskiarvoa suurempi. Laaja hajonta ilmenee myös korrelaatiodiagrammeista, joissa albumiinin ja albumiini-kreatiniinisuhteen tulokset keskittyvät pieniin arvoihin. Tällöin Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin on sopivampi tunnusluku tilastollisen yhteyden tutkimiseen, sillä arvojen järjestyslukuihin perustuva kerroin ei ole yhtä herkkä yksittäisille poikkeaville arvoille (Uhari & Nieminen 2012). Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimet olivatkin molemmissa tuloksissa Pearsonin korrelaatiokertoimia pienemmät, albumiinille 0,9489 ja albumiini-kreatiniinisuhteelle 0,9618.

Kreatiniinitulosten vaihteluväli ja tulosten hajonta olivat pienemmät kuin albumiinin ja albumiini-kreatiniinisuhteen kohdalla. Myös korrelaatiodiagrammilla tulokset sijoittuvat tasaisemmin kuin albumiinin ja albumiini-kreatiniinisuhteen tulokset. Keskimääräisestä poikkeavia tuloksia oli siis vähän, joten myös Pearsonin korrelaatiokerroin (0,9675) on luotettavampi. Kreatiniini oli myös ainoa, jonka

kohdalla Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin (0,9815) oli suurempi kuin Pearsonin korrelaatiokerroin.

Tämä opinnäyte työ tehtiin Tampereen ammattikorkeakoululle, koska on nähty tarve laajentaa hoitotyön ja bioanalyttikoiden diabetestutkimusten valikkoa sekä ymmärrystä. Työ aloitettiin syksyllä 2020 kun olimme saaneet reagenssit laitevalmistajalta ja näytteet laboratorioista. Kirjoitustyö aloitettiin keväällä 2021 työharjoitteluiden jälkeen. Saimme jaettua työn selkeästi osiin, jolloin pystyimme kirjoittamaan työtä myös itsenäisesti etätyösuositusten vuoksi. Kirjoitus olisi voitu aloittaa jo hieman aikaisemmin, jotta työ olisi saatu useammin opponoitavaksi, mutta työ valmistui kuitenkin tähän nähden hyvin. Selkeämpi aikataulutusta olisi voinut tässä tilanteessa olla tarpeen. Kirjallisen työn muut osiot valmistuivat hyvin, mutta tulosten analysointi ja auki kirjaaminen tuottivat hieman vaikeuksia tilastoanalysoinnin tuntemuksen puutteen vuoksi.

LÄHTEET

Abbott. 2019. AFINION ACR Albumin/Creatinine Ratio test kit. Product description.

Abbott b. 2021. Afinion 2 yksinkertaisesti tehokkaampi. Verkkosivu. Viitattu 20.8.2021. <https://www.globalpointofcare.abbott/fi/product-details/afinion2-analyzer.html>.

Afinion 2 user manual. 2020. Abbott Diagnostics Technologies AS

Blann, A. 2018. Data handling and analysis. Second edition. Oxford: Oxford University Press

Bowers, D. 2014. Medical statistics from scratch. Third edition. Chichester: John Wiley & Sons.

Buckingham, L. 2014. Fundamental laboratory mathematics: required calculations for the medical laboratory professional. Philadelphia: F. A. Davis Company.

Duodecim. 2020. Diabeteksen munuaistauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Nefrologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim.

Grönroos, P. & Koskinen, P. 2013. Kliinisten laboratoriotutkimusten luotettavuus. Teoksessa Aaltonen, L.-M. & Rosenberg, P. 2013. Potilasturvallisuuden perusteet. Helsinki: Duodecim.

Helve, J., Sund, R., Arffman, M., Harjutsalo, V., Groop, P.-H., Grönhagen-Riska, C. & Finne, P. 2018. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care, 2018 Mar;41(3):434–439.

Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M.-T. 2019. Diabetes. Helsinki: Duodecim.

Jenssen, T. 2019. Mikroalbuminuria käytännön hoitotyössä. Abbott.

Kirkwood, B.R. & Sterne, J.A.C. 2003. Essential medical statistics. 2nd edition. Hoboken: John Wiley & Sons.

Koivunen, M.E & Krogsrud, R.L. 2006. Principles of immunochemical techniques used in clinical laboratories. Antibodies Incorporated, CA. Pdf-dokumentti. Viitattu 20.8.2021 <https://academic.oup.com/labmed/article/37/8/490/2504511>

Labquality. 2018. Vieritestisuositus. Verkkosivu. Viitattu 22.5.2020. <https://www.labquality.fi/vieritestisuositus/>

Lamb, E.J. & Price, C.P. 2015. Kidney function tests - creatinine, urea, and uric acid. Teoksessa Burtis, C.A., Bruns, D.E. & Sawyer, B.G. 2015. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier /Saunders.

Lehtonen, S. & Groop, P.-H. 2020. Miten diabeettinen munuaistauti syntyy? Duodecim : lääketieteellinen aikakauskirja, 136(20):2231-8.

Leppäluoto, J., Kettunen, R., Rintamäki, H., Vakkuri, O., Vierimaa, H. & Lätti, S. 2017. Anatomia ja fysiologia: rakenteesta toimintaan. 7. painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Linnet, K. & Boyd, J.C. 2015. Selection and analytical evaluation of methods – with statistical techniques. Teoksessa Burtis, C.A., Bruns, D.E. & Sawyer, B.G. 2015. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier /Saunders.

Luppa, P., Müller, C., Schlichtiger, A. & Schlebusch, H. 2011. Point-of-care testing (POCT): Current techniques and future perspectives. TrAC. 30 (6), 887-898.

Marshall, W.J., Lapsley, M. & Day, A. 2017. Clinical chemistry. 8th ed. Edinburgh: Elsevier.

Martin, H. 2011. Laboratory measurement of urine albumin and urine total protein in screening for proteinuria in chronic kidney disease. The Clinical Biochemist. Reviews. 32 (2), 97–102.

Mäkelä, S. 2020. Albuminurian seulontamenetelmä. Näytönastekatsaus. Julkaistu 20.4.2020. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim.

Mäkelä, S. & Rönnemaa, T. 2019. Diabeteksen munuaistaudin hoito. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M.-T. 2019. Diabetes. Helsinki: Duodecim.

Mäkelä, S. & Saha, H. 2020. Krooninen munuaistauti – yleisimmät sudenkuopat perusterveydenhuollossa. Duodecim: lääketieteellinen aikakauskirja, 136(3), 260–6.

Nichols, J.H. 2020. Point-of-care testing. Teoksessa Clarke, W. & Marzinke, M.A. 2020. Contemporary practice in clinical chemistry. 4th ed. San Diego: Elsevier Science & Technology.

Niemelä, O. & Pulkki, K. 2014. Laboratoriolääketiede. Kliininen kemia ja hematologia. 3.-4. painos. Kandidaattikustannus Oy.

Niskanen, L. 2015. Diabeettinen nefropatia. Duodecim: lääketieteellinen aikakauskirja, 131(18): 1669–72.

Roche. 2018. Cobas 8000 product brochure. Roche Diagnostics.

Roche. 2019. Creatinine plus ver. 2 package insert. Roche Diagnostics.

Roche. 2020. Tina-quant Albumin Gen. 2 package insert. Roche Diagnostics.

Rönnemaa, T. & Mäkelä, S. 2019a. Diabeteksen munuaistaudin ehkäisy. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M.-T. 2019. Diabetes. Helsinki: Duodecim.

Rönnemaa, T. & Mäkelä, S. 2019b. Diabetes ja munuaiset. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M.-T. 2019. Diabetes. Helsinki: Duodecim.

Rönnemaa, T. & Mäkelä, S. 2019c. Miten munuaisten toimintaa tutkitaan. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M.-T. 2019. Diabetes. Helsinki: Duodecim.

Rönnemaa, T. & Mäkelä, S. 2019d. Nefropatian syyt ja oireet. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M.-T. 2019. Diabetes. Helsinki: Duodecim.

Rönnemaa, T., Niskanen, L. & Rautamäki, R. 2019. Hyperglykemia diabetekseen liittyvien elinmuutosten synnyssä. Teoksessa Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M.-T. 2019. Diabetes. Helsinki: Duodecim.

Uchino, S. 2010. Creatinine. Philadelphia: Wolters Kluwer

Uhari, M. & Nieminen, P. 2012. Epidemiologia ja biostatistiikka. Helsinki: Duodecim.

Virkamäki, A. & Niskanen, L. 2010. Diabetekseen liittyvät elinmuutokset. Teoksessa Välimäki, M., Sane, T. & Dunkel, L. 2010. Endokrinologia. Helsinki: Duodecim.

LIITTEET

Liite 1. Tulokset

Näyte	Albumiini (mg/l)		Kreatiniini (mmol/l)		Alb/krea (mg/mmol)	
	Cobas	Abbott	Cobas	Abbott	Cobas	Abbott
1	3,3	(alle 5)	7,1	6,4	0,5	(alle 0,8)
2	10,1	11,7	4,9	4,6	2,1	2,6
3	5,6	6,7	18,9	16,3	0,3	0,4
4	8,6	10,6	7,2	6,7	1,2	1,6
5	6,7	6,5	3,4	3,5	2	1,9
6	8,2	9,9	8,2	7,5	1	1,3
7	6,5	5,8	13,2	11,3	0,5	0,5
8	5,5	6,3	11,6	10,6	0,5	0,6
9	6,3	(alle 5)	16,1	12,5	0,4	(alle 0,4)
10	7	8,3	13,3	11,7	0,5	0,7
11	3,9	(alle 5)	7,9	6,1	0,5	(alle 0,8)
12	3,6	(alle 5)	13,7	12,9	0,3	(alle 0,4)
13	4,5	(alle 5)	7	6,6	0,6	(alle 0,8)
14	7,7	(alle 5)	20,8	12,5	0,4	(alle 0,4)
15	23,1	28,3	8,9	8,2	2,6	3,5
16	9,3	10	2,2	2,1	4,2	4,7
17	48,5	54,8	3,2	3,1	15,2	17,7
18	3937,3	(yli 200)	8,2	(alle 1,5)	480,2	(yli 140)
19	23,7	30,9	6,6	5,8	3,6	5,3
20	471,5	483,6	5,4	4,5	87,3	105,1
21	8,7	8,2	3,1	2,8	2,8	2,9
22	8,8	6,6	3,4	3	2,6	2,2
23	39,4	45,9	4,8	4,6	8,2	10,1
24	893,7	885	8,1	(alle 1,5)	110,3	(yli 118)
25	35,7	16,6	7,7	7	4,6	2,4
26	259,8	267,8	3,8	3,2	68,4	81,8
27	195,1	(yli 200)	3,3	3,2	59,1	(yli 63,1)
28	149,6	179,7	1,6	1,6	93,5	111,8
n =	28	20	28	26	28	19