



Essi Haltia-Leväniemi

Kvantitatiivisten PCR-menetelmien kilpailutuskriteerien muodostaminen

MGMT-geenin promoottorialueen metylaatioasteen tutkimiseen

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Bioanalyttikko (YAMK)

Kliininen asiantuntija, digitaalisten palveluiden asiantuntija

Opinnäytetyö

25.3.2023

Tekijä	Essi Haltia-Leväniemi
Otsikko	Kvantitatiivisten PCR -menetelmien kilpailutuskriteerien muodostaminen MGMT-geenin promootorialueen metylaatioasteen tutkimiseen
Sivumäärä	42 sivua + 6 liitettä
Aika	25.3.2023
Tutkinto	Bioanalyttikko (YAMK)
Tutkinto-ohjelma	Kliininen asiantuntija, digitaalisten palveluiden asiantuntija
Ohjaajat	Yliopettaja Mari Virtanen Sairaalageneetikko Soili Kytölä
<p>Julkisten hankintojen kilpailutuksella pyritään tehostamaan julkisten varojen käyttöä ja parantamaan eurooppalaisten yritysten kilpailukykyä. Periaatteina kilpailutuksissa ovat avoimuus ja tarjoajien tasapuolinen ja syrjimätön kohtelu. Vaikka arvoltaan alle 60 000 euron hankinnat ovat pienhankintoja, jotka eivät pääsääntöisesti kuulu hankintalain piiriin, valtiovarainministeriö on laatinut niidenkin tekemistä varten suosituksia hyvistä käytännöistä. Opinnäytetyön kohdeyksikön hankintamenettelyjä ohjaavat lisäksi sen omat hankinta- ja kilpailutusohjeet. Opinnäytetyön tarkoituksena oli määrittää kriteereitä MGMTmet-tutkimuksen reagenssikilpailutusta varten. Määritettyjä kilpailutuskriteereitä voidaan hyödyntää myös muiden kohdeyksikön tekemien kilpailutusten pohjana.</p> <p>Opinnäytetyö tehtiin tutkimuksellisena kehittämistyönä, jonka kehittämistehtävänä oli määrittää kilpailutuskriteerit MGMTmet-tutkimuksen reagenssikilpailutusta varten. Työ eteni konstruktivisen tutkimuksen prosessin mukaan, jossa vaiheet etenevät lineaarisesti. Ensimmäisessä vaiheessa määritettiin alustavat reagenssipakkausten arviointikriteerit (n=70) systemaattisen tiedonhaun avulla. Toisessa vaiheessa arvioitiin valittujen kriteerien soveltuvuutta tarkoitukseensa haastatteleamalla asiantuntijoita (n=4) puolistrukturoidulla haastattelulla ja määrittämällä kriteereille sisältövaliditeetti-indeksit. Litteroidut haastattelut analysoitiin käyttäen menetelmänä induktiivista sisällönanalyysiä. Lopullinen reagenssipakkausten arviointikriteeristö (n=80) muodostettiin asiantuntija-arvioihin pohjautuen. Menetelmätestauksessa arvioitiin kahta markkinoilla olevaa MGMTmet-reagenssipakkausta aiemmissä vaiheissa muodostetuilla kriteereillä. Lopuksi kerätyn aineiston perusteella muodostettiin lopulliset kilpailutuskriteerit reagenssikilpailutusta varten.</p> <p>Lopulliset opinnäytetyön tuotoksena syntyneet kilpailutuskriteerit jakautuvat pakollisiin kriteereihin (n=12) ja lisäpisteytettäviin kriteereihin (n=23). Voidakseen osallistua tarjouskilpailuun jokaisen tarjottavan tuotteen on täytettävä pakolliset kriteerit. Lisäpisteytettävien kriteerien maksimipisteet on jaettu tasan hintaan, laatuun ja aikaan vaikuttavien kriteerien välillä, mutta opinnäytetyön kohdeyksikkö voi halutessaan painottaa ominaisuuksia tavoitteidensa mukaan muullakin tavalla.</p> <p>Opinnäytetyön tarkemmat tulokset ja niiden käsittely sekä viittaukset opinnäytetyön kohdeyksikön omiin hankintaohjeisiin on salattu. Syynä salaukselle on opinnäytetyön kohdeyksikön edelläkäviyys julkisten hankintojen kilpailutuksessa, jolloin opinnäytetyön tulosten julkistaminen tuottaisi taloudellista etua kilpaileville organisaatioille, sekä parantaisi niiden kilpailuasemaa kohdeyksikköön verrattuna.</p>	
Avainsanat	kehittämistyö, kilpailutus, menetelmätestaus, MGMTmet

Author	Essi Haltia-Leväniemi
Title	Forming Criteria for Tender Competition of Quantitative PCR Methods for MGMT Gene Promoter Methylation Test
Number of Pages	42 pages + 6 appendices
Date	25 March 2023
Degree	Master of Health Care (Biomedical Laboratory Science)
Degree Programme	Master's Degree Programme in Clinical Expertise in Digital Services
Instructors	Mari Virtanen, Principal Lecturer Soili Kytölä, Medical Geneticist
<p>The aim of organizing tender competition for public procurements is to increase the effectiveness of the use of public funds and to improve competitiveness of European companies. Principles of tender competition include transparency and equal and non-discriminating treatment of providers. Although contracts valued under 60 000 euros are below-threshold contracts, which in general aren't covered by the procurement law, the Ministry of Finance has written out recommendations on good practices considering them. In addition, the partner unit of this study has its own instructions considering procurements and tendering processes. The purpose of this study was to form criteria for tender competition of reagents for MGMT gene promoter methylation test. Tender evaluation criteria formed in the study can also be used as a base for partner unit's other public tender competition processes.</p> <p>This study was conducted as a research based development study. The development task was to form tender evaluation criteria for the tender competition of reagent kit for MGMT gene promoter methylation test. The study was carried out by following the process of constructive research, in which phases proceed linearly. In the first phase the initial evaluation criteria (n=70) of reagent kits were formed based on a systematic literature search. In the second phase the suitability of criteria was evaluated by interviewing experts (n=4) with half-structured interview and by determining the content validity index of the criteria. Transcribed interviews were analyzed with inductive content analysis. The final set of evaluation criteria (n=80) was formed based on expert estimations. The method testing consisted of evaluation of two reagent kits based on the criteria formed in earlier phases. The final version of the tender evaluation criteria was formed based on the collected material.</p> <p>The final set of tender evaluation criteria that was developed as a result of this study, is divided into compulsory criteria (n=12) and supplementing criteria (n=23), which bring extra points to the provider when met. To be able to participate tender competition, the product needs to meet compulsory criteria. Maximum points of the supplementing criteria have been shared out between the criteria influencing price, quality and time aspects, though the partner unit can weigh qualities differently based on their own goals.</p> <p>Exact results of this study and references to partner unit's own procurement instructions have been suppressed. The reason for the suppression is partner unit's pioneership with tender competitions of public procurements and consequently the publication of the results would bring financial benefit for competing organizations and improve their competitive position compared to the partner unit.</p>	
Keywords	Development study, tender competition, method testing, MGMT gene promoter methylation test

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Opinnäytetyön tarkoitus, tavoite ja kehittämistehtävä	4
3	Tietoperusta	5
3.1	Julkisten hankintojen kilpailutus	5
3.1.1	Esimerkkejä vähimmäisvaatimuksista ja pisteytettävistä ominaisuuksista	6
3.2	Laboratorion tutkimusprosessien vertailu	8
3.2.1	Reagenssipakkauksen käytettävyyden arviointi	9
3.3	MGMT-geenin promoottorialueen metylaation merkitys ja tutkiminen	10
3.3.1	Kvantitatiivinen PCR, qPCR	12
3.3.2	Syklinen minisekvensointi, cMS	13
4	Opinnäytetyön toteutus	15
4.1	Toimintaympäristö	15
4.2	Kehittämisprosessin eteneminen	16
4.2.1	Systemaattinen tiedonhaku ja vertailukriteerien määrittäminen	17
4.2.2	Vertailukriteerien arviointi asiantuntijaryhmän kanssa	20
4.2.3	Menetelmätestaus lopullisten arviointikriteerien avulla	22
5	Tuotos	24
6	Pohdinta	25
6.1	Tulosten tarkastelu	25
6.2	Kehittämisprosessin tarkastelu	27
6.3	Eettisyys	29
6.4	Luotettavuus	31
6.5	Kehittämisehdotukset	33
	Lähteet	35
	Liitteet	
	Liite 1. Alustava arviointilomake	
	Liite 2. Haastattelurunko	
	Liite 3. Tutkittavan informointilomake	
	Liite 4. Tutkittavan suostumuslomake	
	Liite 5. Systemaattisen tiedonhaun tulokset	

Liite 6. Salattu liite, tulokset

1 Johdanto

Syöpä on yleiskäsite sairauksille, joissa elimistön solujen sisäinen säätelyjärjestelmä häiriintyy aiheuttaen muutoksia solujen kasvussa ja monistumisessa. Tällöin epänormaalisti toimivat solut voivat levitä eri puolille kehoa ja muodostaa hyvän- ja pahanlaatuisia kasvaimia. Normaali solujen muuttuminen syöpäsoluiksi johtuu solujen perimässä tapahtuneista muutoksista, jotka voivat aiheutua virheistä solunjakautumisessa tai ympäristötekijöiden aiheuttamista DNA-vaurioista. Muutokset voivat olla myös perinnöllisiä. Normaalisti elimistön oma puolustusjärjestelmä havaitsee ja poistaa vaurioituneet solut ennen niiden muuttumista syöpäsoluiksi, mutta esimerkiksi iän myötä puolustusjärjestelmän toiminta heikkenee, mikä lisää syöpien esiintymisen todennäköisyyttä ikääntyessä. (National Cancer Institution.)

Primaarisista aivokasvaimista yleisimpiä ovat glioomat, aivojen tukisolukasvaimet. Suomessa todetaan vuosittain noin kuusi uutta glioomatapausta 100 000:ta henkilöä kohti. Gliomien diagnostiikassa käytetään kuvantamistutkimusten ja histopatologisen tutkimuksen lisäksi molekyylogeneettisiä menetelmiä. (Haapasalo ym. 2014: 893.) Histopatologia tarkoittaa kudosten sairauksien tutkimista mikroskooppisilla ja kemiallisilla menetelmillä, kun taas molekyylogeniikassa tutkitaan perimää molekyyllitasolla DNA:ta, RNA:ta ja proteiineja tutkimalla (Histologia 2016; Patologia 2016; Molecular genetics).

Gliomien jaottelu eri ryhmiin tehdään niiden histologisen solutyyppin sekä erilaistumisasteen (G I-IV) mukaan. Gliomien diagnostiikassa käytettäviä molekyylogeneettisiä markkereita ovat EGFR-monistumat ja -mutaatiot, p53-mutaatiot, IDH-mutaatiot, 1p/19q-kodeeetio ja MGMT-metylaatio. (Haapasalo ym. 2014: 893-897.) Tämän opinäytetyön aihe liittyy MGMT-metylaatioasteen määrittämiseen.

MGMT-geenin promoottorialueen metylaatiotutkimusta (MGMTmet) käytetään biomarkerina arvioitaessa kemoterapian ja temotsolomidihoidon vaikutusta glioblastooman hoidossa. Tutkimusta voidaan käyttää myös glioomapotilaan ennusteen arvioimiseen annetusta hoitomuodosta riippumatta, sekä kasvaimen progression erottamiseen pseudoprognessiosta. (Ts-MGMTmet; La Starza & Pierini & Metro 2019; Haapasalo ym. 2014: 893.) Pseudoprognessio tarkoittaa kemoterapian ja sädehoidon laukaisemaa reaktiota, jossa jäljelle jäänyt kasvain näyttää uudelleen suurentuneen, varjoaineen kertyminen kasvainalueelle lisääntyy tai ilmestyy uusia kasvaimen progressiota matkivia leesioita. Kyseessä ei kuitenkaan ole kasvaimen todellinen kasvu, eikä pseudoprognessio vaadi muutoksia potilaan hoitoon. (Thust & van den Bent & Smits 2018: 572-573.)

MGMTmet-tutkimuksen tekomenetelminä voidaan käyttää esimerkiksi syklistä minisekvensointia (cMS) tai kvantitatiivista PCR:ää (qPCR). Kaupalliset reagenssivalmistajat eivät tarjoa valmiita reagenssipakkauksia sykliseen minisekvensointiin, joten sitä voidaan käyttää ainoastaan omavalmistemenetelmänä. In vitro -diagnostiikkaan (IVD) tarkoitettuja lääkinnällisiä laitteita koskeva Euroopan Unionin asetus ja siihen kytkeytyvä kansallinen lainsäädäntö tiukentavat sääntelyä terveydenhuollon yksiköiden omavalmistuksen osalta. (Kytölä 2022.) EU:n IVD-asetus on annettu vuonna 2017 ja siirtymäaika voimaantulolle päättyi 26.5.2022 (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/746). Koronapandemian aiheuttamien viivästysten myötä joidenkin omavalmistusta koskevien alakohtien voimaantuloa on lykätty, jolloin ne tulevat voimaan joko 26.5.2024 tai 26.5.2028 (Euroopan parlamentin ja neuvoston päätös 2021/0323(COD)).

In vitro -diagnostiikkaa koskevalla asetuksella pyritään luomaan IVD-laitteille EU:n sisämarkkinoiden sujuvan toiminnan varmistava sääntelykehys, jonka lähtökohtana on potilaiden ja asiakkaiden terveyden suojeleminen asettamalla IVD-laitteille korkeat laatu- ja turvallisuusvaatimukset. Asetus pyrkii myös ottamaan huomioon alalla toimivat pienet ja keskisuuret yritykset. (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/746.) Lainsäädännössä in vitro -diagnostiikkaan tarkoitetuiksi lääkinnällisiksi laitteiksi määritellään muun muassa reagenssit, laitteet ja laitteistot, jotka valmistaja on tarkoittanut in vitro, eli ihmiskehon ulkopuolella, ihmiskehosta otettujen näytteiden tutkimiseksi esimerkiksi fysiologisen tai patologisen tilan selvittämiseksi. Laitteiden ja tarvikkeiden valmistajilta edellytetään yleisten velvollisuuksien, kuten käyttöön liittyvien turvallisuusohjeiden antamisen lisäksi vaatimustenmukaisuuden osoittamista ja valmistuksen jälkeistä seuranta. (Laki eräistä EU-direktiiveissä säädetyistä lääkinnällisistä laitteista 629/2010.)

Terveysthuollon yksikössä valmistettuja ja yksikön omaan käyttöön tarkoitettuja laitteita eivät koske samat vaatimukset kuin varsinaisten laitevalmistajien tuotteita, mutta niidenkin tulee täyttää tietyt ehdot esimerkiksi laadunhallintajärjestelmiin, standardien noudattamiseen ja akkreditointiin liittyen. Lisäksi yksikön on osoitettava, etteivät markkinoilla olevat vastaavat laitteet sovellu kohteena olevan potilasryhmän tarpeisiin. (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/746 artikla 5.) Omavalmisteiden käyttö vaatii siis tuekseen perusteluita siitä, miksi saatavilla olevat kaupalliset menetelmät eivät sovellu laboratorion käyttöön, joten omavalmisteiden käytöstä on pitkälti luovuttava.

Kohdeyksikön tulee tiettyjä poikkeuksia lukuun ottamatta kilpailuttaa hankintansa (HUSd), minkä vuoksi opinnäytetyön tuloksena tuotetaan kriteereitä tulevaa reagenssi-kilpailutusta varten. Tavoitteena tutkimuksellisessa kehittämistyössä on tuottaa kohdeyksikölle tietoa reagenssipakkausten arviointi- ja kilpailutuskriteereistä ja arvioida käytettävyysskriteereiden soveltuvuutta osaksi kilpailutusmenettelyjä. Opinnäytetyö tehdään HUS Diagnostiikkakeskuksen fysiologia, genetiikka ja preanalytiikka -tulosityksikön HUSLABin Genetiikan laboratorioon vuosien 2022-2023 aikana.

Opinnäytetyön tarkemmat tulokset ja niiden käsittely sekä viittaukset opinnäytetyön kohdeyksikön omiin hankintaohjeisiin on salattu. Syynä salaukselle on opinnäytetyön kohdeyksikön edelläkävijyys julkisten hankintojen kilpailutuksessa, jolloin opinnäytetyön tulosten julkistaminen tuottaisi taloudellista etua kilpaileville organisaatioille, sekä parantaisi niiden kilpailuasemaa kohdeyksikköön verrattuna.

2 Opinnäytetyön tarkoitus, tavoite ja kehittämistehtävä

Opinnäytetyön tarkoituksena on määrittää kriteereitä MGMTmet-tutkimuksen reagenssikilpailutusta varten. Tavoitteena on tuottaa kohdeyksikölle tietoa tulevien reagenssihankintojen tueksi ja arvioida käytettävyysskriteereiden soveltuvuutta osana kilpailutusmenettelyjä.

Opinnäytetyön kehittämistehtävänä on määrittää kilpailutuskriteerit MGMTmet-tutkimuksen reagenssikilpailutusta varten.

3 Tietoperusta

Tiedonhaussa käytettyjen CINAHL, PubMed ja Science Direct -tietokantojen lisäksi lähteinä on hyödynnetty muun muassa valtion ja Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin hankintaohjeita, aiempien julkisten kilpailutusten materiaaleja ja Duodecimin oppimateriaaleja. Opinnäytetyön tietoperusta on muodostettu näiden lähteiden pohjalta.

3.1 Julkisten hankintojen kilpailutus

Julkisilla hankinnoilla tarkoitetaan valtion, kuntien, kuntayhtymien, valtion liikelaitosten ja muiden hankintalainsäädännön määrittelemien hankintayksiköiden tekemiä tavara-, palvelu- ja rakennusurakkahankintoja, joiden toimittajat tulevat kyseisen organisaation ulkopuolelta. Julkisia hankintoja tehdessä on noudatettava kansallista lainsäädäntöä ja EU:n hankintadirektiivejä. Hankintojen kilpailutuksilla tavoitellaan julkisten varojen käytön tehostamista ja eurooppalaisten yritysten kilpailukyvyyn parantamista. (Julkiset hankinnat.)

Kansallinen kynnyksarvo julkisten hankintojen kilpailutukselle on 60 000 euroa. Tämän kynnyksarvon alle jääviä hankintoja kutsutaan pienhankinnoiksi. Pääsääntöisesti pienhankinnat eivät kuulu hankintalain piiriin, joten valtiovarainministeriö ei anna niitä varten menettelytapasäännöksiä, vaan ainoastaan suosituksia hyvistä käytännöistä hankintoja varten. Periaatteina pienhankintojen suunnittelussa ja toteutuksessa on pidettävä avoimuutta, tasapuolisuutta ja syrjimättömyyttä sekä suhteellisuutta. Hankintakokonaisuuksien tulisi olla tarkoituksenmukaisia ja suunniteltuja, ja niissä kannattaa hyödyntää organisaation mahdollisia puitejärjestelmiä tai dynaamisia hankintajärjestelmiä. (Kuuttiniemi & Lehtomäki 2017: 57-59.)

Tietyissä tilanteissa pienhankinta voidaan tehdä myös suora hankintana ilman kilpailutusta. Tällaisia tilanteita ovat esimerkiksi hankinnan vähäinen arvo, hankinnan kiireellisyys, tarjouskilpailun suhteettoman suuret kustannukset saavutettavaan hyötyyn nähden, vastaavan tuotteen hankkiminen hiljattain, jolloin hintataso on tiedossa, tai useampien kilpailevien toimittajien puuttuminen. Organisaation hankintayksikkö määrittelee hankintaohjeessaan raja-arvon vähäiselle hankinnalle. Myös tämän arvon alle jäävien tuotteiden kohdalla kannattaa harkita tapauskohtaisesti tuote-, hinta- ja saatavuustietojen pyytämistä 2-3 toimittajalta. (Kuuttiniemi & Lehtomäki 2017: 62.)

Kun tarjouskilpailu päädytään pitämään, tapoja tuote-, hinta- ja saatavuustietojen pyytämiseen on useita. Tietoja voi pyytää toimittajilta sähköpostitse tai puhelimesta tai julkaista hankintailmoituksen sähköisesti, tarjouspyynnön kanssa tai ilman, joko hankintayksikön omilla verkkosivuilla, Hilma-ilmoituskanavassa tai Hanki-palvelussa. (Kuuttiniemi & Lehtomäki 2017: 60-61.)

Ensisijaisesti valitaan saaduista tarjouksista halvin, tai vaihtoehtoisesti hinta-laatusuhteeltaan paras tarjous. Hankintayksikkö ohjeistaa, kenellä on oikeus hyväksyä pienhankinta. Käytännön hyväksymismenettely riippuu esimerkiksi hankinnan arvosta ja kilpailuttamistavasta. Hankinnasta voidaan tehdä joko tilaus tai sopimus, johon kirjataan ainakin tiedot tilaajasta, tilattavista tuotteista tai palveluista hintoineen, maksuehdoista, toimitusajasta ja -ehdoista sekä laskutustiedot. Julkisuuslain mukaisesti hankinta-asiakirjat tulevat julkisiksi riippumatta siitä, mikä tehdyn hankinnan arvo on. Lisäksi tilaajan on valvottava hankinnan toteutumista, dokumentoitava tilatun tavaran tai palvelun vastaanotto ja tarvittaessa reklamoitava havaitsemistaan puutteista ja virheistä, sekä valvottava, että ne tulevat korjatuiksi. (Kuuttiniemi & Lehtomäki 2017: 61; 64-69.)

3.1.1 Esimerkkejä vähimmäisvaatimuksista ja pisteytettävistä ominaisuuksista

Tutkimalla aiemmin toteutettuja IVD-laitteiden kilpailutusten tarjouspyyntöjä löytyy esimerkkejä käytetyistä välttämättömistä vaatimuksista ja pisteytettävistä ominaisuuksista. Täysin opinnäytetyön tilannetta vastaavista kilpailutuksista on hankala löytää esimerkkejä, sillä usein tutkimusreagenssit ovat laitekohtaisia, jolloin vain yhden valmistajan reagenssit ovat käyttötarkoitukseen sopivia ja varsinaisen laitekilpailutuksen jälkeen reagenssihankinta voidaan kilpailutuksen sijaan tehdä suorahankintana (Kuuttiniemi & Lehtomäki 2017: 62). Lisäksi useimpien kilpailutusten yksityiskohtaiset tarjouspyynnöt ja muu materiaali on suojattu rekisteröitymisen taakse organisaatioiden tarjouspalveluihin.

Esimerkiksi vuonna 2018 toteutettu HUS:in allergia-, autoimmuuni- ja hyytymistutkimuslaitteiden ja -reagenssien kilpailutus (HUS Logistiikka 2018: 1-12) koskee huomattavasti laajempaa tutkimusvalikoimaa ja suurempaa näytemäärää kuin tässä työssä käsiteltävä kilpailutus. Vähimmäisvaatimuksista on kuitenkin löydettävissä myös tähän tilanteeseen päteviä kriteereitä, joita ovat kerralla tutkittavissa oleva vähimmäisnäytemäärä, reagenssien, kontrollien ja standardien saatavuus samalta toimittajalta, laitteen IVD-vaatimusten mukainen CE-merkintä ja vaatimustenmukaisuustodistus, suomen- tai englanninkieliset käyttöohjeet, koekäyttöjakso, tekninen tuki, mahdollisten ohjelmapäivitysten kuuluminen hintaan ja vaatimus mahdollisten väliohjelmien CE-IVD-merkinnästä. Lisäksi välttämättömissä vaatimuksissa on määritelty esimerkiksi mittausaluetta ja tulosten sallittua variaatiota koskevat rajat.

Toisena esimerkkinä toimii Helsingin kaupungin työterveyskeskuksen tarjouskilpailu kemian analysaattorin hankinnasta (Helsingin kaupunki 2015: 1-10). Tämänkin kilpailutuksen kohteena on opinnäytetyön kohdetta laajempi tutkimusvalikoima laitteineen ja reagensseineen, mutta yleistettäviä vaatimuksia ovat IVD-hyväksyntä, kielivaatimukset käyttöohjeille, yhteensopivuus tarvittavien järjestelmien kanssa, ohjelmistopäivitykset, maksimitoimitusaika käyttötarvikkeille sekä kiinteät hinnat sovituksi määräajaksi.

HUS:in allergia-, autoimmuuni- ja hyytymistutkimuslaitteiden ja -reagenssien tarjouskilpailuissa käytetyistä pisteytettävistä ominaisuuksista tähän työhön yleistämiskelpoisia kohtia ovat reagenssien käyttövalmius ja 3 kuukauden kulutusta vastaava reagenssimäärä EU/ETA-alueella varattuna tilaajaa varten (HUS Logistiikka 2018: 12).

Euroopan komission Julkiset hankinnat -ohjeistuksessa (2018: 77; 69-70) annetaan esimerkkejä siitä, miten muotoilla vaatimuksista yksiselitteisiä ja mitattavia ja välttää epämääräisiä ilmauksia. Esimerkeiksi nostetaan muun muassa lyhyt toimitusaika, jonka kohdalla on annettava tarkat rajat toimitukseen kuluvien päivien enimmäismäärälle ja kilpailutuksessa lisäpisteitä tuovalle nopeammalle toimitusajalle, sekä kiireellisten tilausten aiheuttamat lisäkustannukset, joiden osalta tilaajan on annettava arvio kiireellisten tilausten määrästä esimerkiksi vuoden aikana. Ohjeistuksessa annetaan neuvoja myös laittomien ja syrjivien valintaperusteiden välttämiseen. Tällaisia valintaperusteita voivat olla esimerkiksi vaatimus tekeillä olevaan sopimukseen verrattuna kohtuuttoman massiivisten referenssien toimittamisesta tai vaatimus siitä, että tarjoajalla on oltava jo valmiiksi toimisto tai edustaja kohdemaassa.

3.2 Laboratorion tutkimusprosessien vertailu

Laboratoriotutkimusmenetelmien vertailusta julkaistuissa tutkimuksissa painotetaan pitkälti niiden tuottamien tulosten tilastollista analyysia ja tulostasojen numeerista vertailua, kun taas tutkimusten tekoprosessien vertailusta ei löydy tutkimustietoa. Terveystieteiden huoltoon liittyvää testausta koskevat käytettävyystudkimuksetkin kohdistuvat pääosin kuluttajille suunnattuihin kotitesteihin, kuten korona-, raskaus-, malaria- ja HIV-testeihin. Opinnäytetyön tekijän työelämäkokemuksen ja Metropolia Ammattikorkeakoulun kirjaston informaatikon konsultaation perusteella tämä johtunee siitä, että varsinaisessa terveydenhuollon laboratoriossa käytettäviä testejä koskevaa käytettävyystestausta tuottanevat pääasiassa laite- ja reagenssivalmistajat tuotekehityksen yhteydessä, jolloin valmistajat tahtovat pitää tulokset liikesalaisuuksinaan. Kuluttajille suunnattujen kotitestien käytettävyydestä sen sijaan löytyy useita julkaisuja.

Suorituskyky (eng. performance) tarkoittaa esimerkiksi henkilön tai laitteen, tai esimerkiksi reagenssipakkauksen, kykyä selviytyä tarkoitetusta tehtävästä (Meaning of performance in English). Suorituskykyä voidaan mitata esimerkiksi läpimenoajalla ja suoritusteholla, eli kuinka kauan yksittäisen näytteen tutkiminen kokonaisuudessaan kestää ja montako näytettä voidaan tutkia tietyn ajan sisällä. Muita suorituskyvyn mittareita ovat esimerkiksi oikea-aikaisuus, resurssien käyttö sekä hinta, joka sisältää varsinaisten reagenssien hinnan lisäksi esimerkiksi tutkimuksen tekoon tarvittavan henkilökunnan. (Tsai ym. 2019: 461-465.)

Laboratorioprosessin käytettävyyteen liittyvien seikkojen lisäksi arviointikriteereihin voivat vaikuttaa myös muut laboratorioprosessin laatuun liittyvät asiat, kuten menetelmän herkkyys ja spesifisyys. Prosessin laatua voidaan parantaa esimerkiksi analysoinnin automatisoinnilla ja sisäisellä laadunvarmistuksella. (Agarwal 2014: e83-e84.)

3.2.1 Reagenssipakkauksen käytettävyyden arviointi

Käytettävyydellä (eng. usability) tarkoitetaan sitä, kuinka onnistuneesti tuotteen käyttö sujuu käyttäjältä. Käytettävyyttä arvioidaan käytön opeteltavuuden, tehokkuuden, muistettavuuden, tyydyttävyyden ja käytön myötä ilmenevien virheiden perusteella. Käytettävyys toimii yhtenä käyttäjäkokemussuunnittelun (user-experience (UX) design) osa-alueena. Internet-sivujen lisäksi käytettävyysarviointia voidaan tehdä myös ohjelmistoille ja fyysisille tuotteille. (Usability; Nielsen 2012.) Käytön helppous (ease of use) on yksi käytettävyyden osa-alue, joka kuvaa sitä, kuinka helppoa tuotteen käyttäminen on. Tuotekehityksessä on tasapainoitettava käytön helppouden, toiminnallisuuksien laajuuden ja kustannusten välillä. (Ease of Use.)

Maailman terveysjärjestö WHO on julkaissut ohjeet malariatestien tuotetestauksen tekemiseen. Käytön helppouden arviointi ohjeistetaan tekemään testien suorituskyvyn testaamisen jälkeen, kun tekijät ovat saaneet kokemusta tuotteen käytöstä. Arvioinnissa arvioidaan varsinainen testi ja sen mukana tulevat materiaalit. Arvioinnin osa-alueita ovat veriturvallisuus, ohjeiden laatu, ajoitettujen työvaiheiden määrä, tuloksen saamiseen kuluva aika, pakkauksen ja tuotteen ominaisuudet ja merkinnät, testiformaatti, veren siirtomenetelmä, pakkaukseen sisältyvät välineet, käyttöohjeiden kieli ja käytön aikana havaitut poikkeamat. (WHO & FIND & CDC 2018: 1; 36-39; WHOa: 1-14; WHO b: 1-2.)

WHO on julkaissut myös tutkimuksen tuberkuloositestien laboratoriopohjaisesta arvioinnista. Testien herkkyyden, spesifisyyden ja toimintavarmuuden tutkimisen lisäksi tutkimuksessa huomioitiin testien toiminnalliset ominaisuudet, joihin sisällytettiin ohjeiden selkeys, testin tekemisen käytännön helppous ja tulosten tulkinnan helppous. Lisäpiste annettiin siitä, että testin mukana toimitettiin kaikki sen tekemisessä tarvittavat tarvikkeet. (WHO 2008: 1; 11-12; 34.)

Muissa tutkimuksissa, joissa on arvioitu koti- tai laboratoriotestien käytettävyyttä tai käytön helppoutta, arviointikriteereitä ovat olleet muun muassa testin suorittajan arviot siitä, kuinka helppoa testipakkauksen avaaminen oli, kuinka varmasti testi tuli suoritettua ja tulos luettua oikealla tavalla, kuinka helposti ymmärrettäviä käyttöohjeet olivat, kuinka selkeitä tulokset olivat, kuinka paljon testin suorittaja luottaa tuloksiin ja kuinka paljon suorittaja pitää testistä (Boxer & Weddell & Broomhead & Hogg & Johnson 2019: 645; Atchison ym. 2021: e388-e389; Majam ym. 2020: 7-9). Lisäksi testin suorittajia on pyydetty arvioimaan testipakkauksen sisältämien tarvikkeiden käytön helppoutta, tarvetta kaikkien pakkauksen sisältämien materiaalien käytölle ja testikasetin selkeyttä (Jing ym. 2021). Tehokas resurssien käyttö taas muodostuu esimerkiksi välineiden, henkilökunnan ja tilojen käyttöasteesta ja sitä voidaan mitata vertaamalla toteutunutta käyttöaikaan käytettävissä olevaan aikaan (Tsai ym. 2019: 464).

Testien käytettävyyttä heikentävinä tai käyttäjälähtöisten virheiden riskitekijöinä tutkimusartikkeleissa on mainittu esimerkiksi reagenssin lyhyt säilyvyys, tulosten luku ja tulokinta, inkubaatiot, reagenssin ja näytteen lisäysvaihe, sylki- tai ihopistoverinäytteen otto ja tulosten lukemisen ajoitus (Creighton 2020: 75; Ndlovu ym. 2020: 8; Peck ym. 2014: S426). Käytettävyyttä parantaviksi tekijöiksi taas on mainittu testin suorittamisen nopeus ja testiprosessissa syntyvän jätteen vähäisempi määrä (Creighton 2020: 75; Frayle ym. 2019: 5).

3.3 MGMT-geenin promoottorialueen metylaation merkitys ja tutkiminen

O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) -geeni koodaa DNA-korjausentsyymiä, joka siirtää O6-guaaniinista metyyliiryhmän itseensä, korjaten siten alkylisaation aiheuttamia vaurioita DNA:ssa. MGMT-geenin toimimattomuus johtaa O6-metyyliiguaniin säilymiseen DNA:ssa, mikä aiheuttaa virheitä DNA:n kopioinnissa ja johtaa ohjattuun solukuolemaan, apoptoosiin. (La Starza ym. 2019; MGMT.)

MGMT-geenin toiminta voi vaimentua epigeneettisen säätelyn, tässä tapauksessa metylaation, kautta. Metylaatiossa MGMT-promoottorialueen CpG-saarekkeessa guaniinin vieressä olevaan sytosiiniin liitetään metyyliiryhmä, joka aiheuttaa MGMT-proteiinin toimimattomuuden tai toiminnan alenemisen. Tämä estää MGMT-korjausentsyymin toiminnan. (La Starza ym. 2019; Peltomäki & Paunio 2016a.)

MGMT-geenin metyloituminen on hyödyllinen ominaisuus glioblastoomia hoidettaessa. Alkyloiva solunsalpaaja (temotsolomidi) aiheuttaa kasvaimessa O6-guaniinin metyloitumisen, jota toimimaton MGMT-proteiini ei saa korjattua. Tällöin syöpäsolut ajautuvat apoptoosiin. Tämän vuoksi MGMT:n metyloituminen syöpäkudoksessa ennustaa hyvää vastetta solunsalpaaja- ja sädehoidolle. Temotsolomidihoidosta voivat kuitenkin hyötyä jonkin verran sellaisetkin potilaat, joiden kasvaimien MGMT-geeni ei ole metyloitunut. (Haapasalo ym. 2014: 893; 897-898.)

Hoitovasteen ennustamisen lisäksi MGMT-geenin metyloituminen lisää todennäköisyyttä sille, että magneettikuvassa kasvaimen uusiutumiselta näyttävä muutos onkin todellisuudessa pseudoproggressiota, jolloin hoitoa temotsolomidilla voidaan jatkaa. MGMT:n metyloimattomuus taas ei toimi yhtä vahvasti kasvaimen todellista progressiota ennustavana tekijänä. (Brandes ym. 2008: 2192; 2194; Paetau 2011: 18.)

Koska metylaatio kuuluu perimän epigeneettisiin säätelyjärjestelmiin, se ei muuta DNA:n emäsjärjestystä. Tämän vuoksi sitä voidaan tutkia sekvensointiperustaisilla menetelmillä vain silloin, kun tutkittava DNA on käsitelty bisulfiitilla. Ilman bisulfiittikäsittelyä metylaation havaitseminen vaatii restriktioentsyymien käyttöön perustuvia menetelmiä. (Peltomäki & Paunio 2016b.)

Bisulfiittikäsittelyn aluksi DNA denaturoidaan, jolloin kaksoisjuoste avautuu yksijuosteiseksi. Bisulfiitti muuttaa metyloimattoman sytosiinin urasiiliksi, kun taas metyloitu sytosiini pysyy muuttumattomana. Kun bisulfiittikonvertoitu DNA monistetaan PCR:llä, muuttuu urasiili tymiiniksi. Metylaatioaste voidaan määrittää käyttämällä kahta eri alukeparia, joista toinen monistaa metyloimatonta ja toinen metyloitua DNA:ta. (Bisulfite Conversion.)

3.3.1 Kvantitatiivinen PCR, qPCR

Reaaliaikainen kvantitatiivinen PCR (qPCR) on menetelmä, jota käytetään DNA:n monistamiseen. Kvantitatiivisessa PCR:ssä reaktiotuotteen monistumista voidaan seurata perinteisestä PCR:stä poiketen reaaliajassa, sekä ilman tarvetta käyttää agarosigeliä. DNA:n monistumista voidaan tutkia mittaamalla fluoresoivan koettimen tuottamaa signaalia, jonka vahvuudesta voidaan päätellä reaktiotuotteen eli syntyneiden kopioiden määrä. Fluoresenssia tuottava väriaine voi sitoutua kaksijuosteiseen DNA:han sitä mukaa kun juostetta syntyy, tai olla sitoutuneena reaktion alukkeisiin tai koettimiin. (Adams 2020: 48; 50.) Kvantitatiivisen PCR:n käyttökohteita ovat geenien ilmentymisen tutkiminen, mikrobien tunnistus, elintarvikepatogeenien havaitseminen, mutaatioiden havainnointi ja määrän laskeminen sekä eri sairauksiin liittyvien alleelien tunnistus (Chauhan 2020).

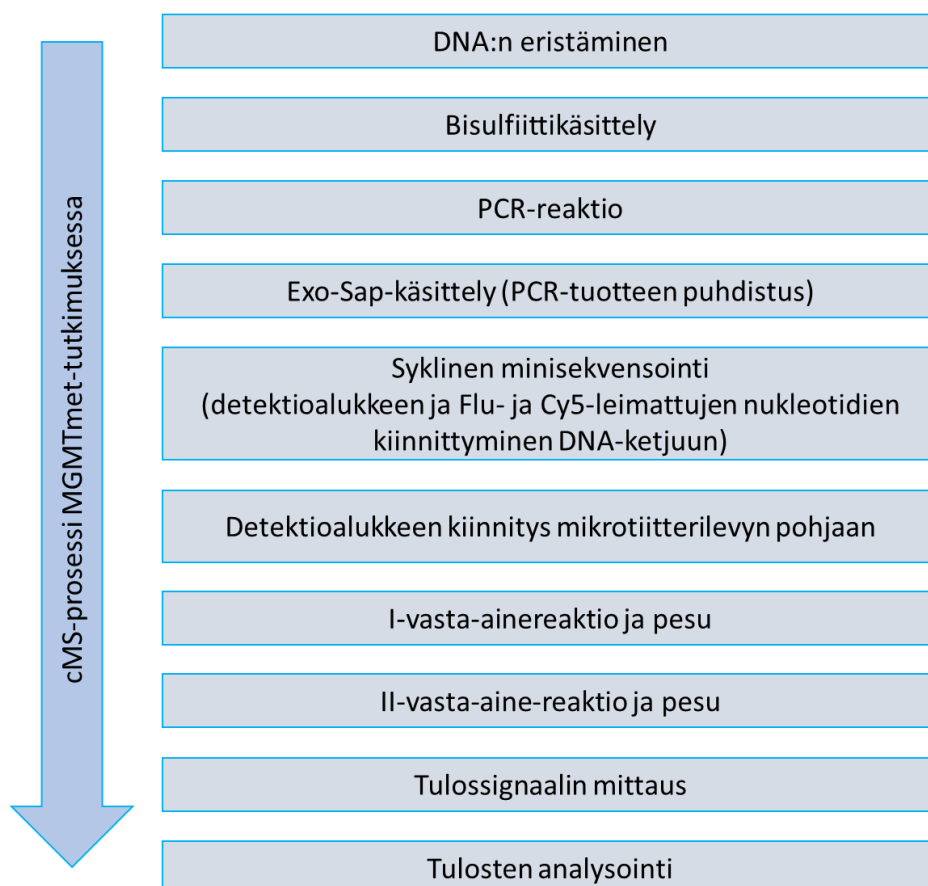
Kaikki qPCR-menetelmät perustuvat fluoresenssin emissioon, mutta toimintamekanismeja on erilaisia. SYBR Green -menetelmässä fluoresoiva merkkiaine sitoutuu kaksijuosteiseen DNA:han ja lähettää sitä voimakkaampaa fluoresenssia, mitä enemmän DNA:ta reaktiossa syntyy. TaqMan-menetelmässä reaktiossa käytetään alukkeiden lisäksi koettimia, joiden toisessa päässä on vaimentaja (quencher) ja toisessa päässä fluoresoiva merkkiaine (reporter dye). Ennen koettimen sitoutumista DNA-juosteeseen vaimentaja ja merkkiaine ovat lähekkäin, jolloin vaimentaja estää merkkiaineen fluoresenssin. Koettimen sitoutuessa merkkiaine vapautuu ja alkaa lähettää fluoresenssia. (Adams 2020: 50-51.)

Tuloksia määritettäessä oleellista on löytää niin sanottu kynnyсарvo (threshold level (lyhenne Ct tai Cq)), joka kertoo, milloin tutkittavan reaktion fluoresenssi nousee perustaso korkeammalle, eli PCR-reaktio siirtyy kasvamaan eksponentiaalisesti. Oleellista on myös käyttää kontrolli- tai referenssigeeniä, jonka osuus näytteissä pysyy samana, eikä vaihtele biologisten tekijöiden vaikutuksesta. Datan analysoinnissa ja tulosten laskemisessa voidaan käyttää absoluuttista tai suhteellista menetelmää. (Adams 2020: 52). Tietyissä tutkimuksissa tulosten tarkkuudeksi riittää kvalitatiivinen taso, eli tulos on joko negatiivinen tai positiivinen (What is Real-Time PCR (qPCR)?).

Absoluuttisessa menetelmässä käytetään kalibraatiokäyrää, joka määritetään tunnettujen näytteiden konsentraatioiden ja kynnysarvojen perusteella. Kalibraatiokäyrän avulla saadaan selville tutkittavan näytteen konsentraatio ja sitä voidaan käyttää näytteen DNA-kopiolukumäärän selvittämiseksi. Suhteellisessa menetelmässä taas verrataan kohde- ja referenssigeenien ilmaantuvuutta suhteessa toisiinsa. Kohde- ja referenssigeenin välistä suhdetta ilmaistaan $\Delta\Delta\text{Ct}$ -metodilla, jolla saadaan selville näytteiden konsentraatioerot. $\Delta\Delta\text{Ct}$ -metodissa lasketaan kohdegeenin ja vertailugeenin Ct-arvojen ero, jolloin kaikille näytteille saadaan ΔCt -arvo, jota verrataan kontrollinäytteeseen. Jotta vertailu olisi tarkka, referenssigeenin monistustehokkuuden täytyy säilyä muuttumattomana. (Adams 2020: 52-53.)

3.3.2 Syklinen minisekvensointi, cMS

Syklinen minisekvensointi (cyclic minisequencing, cMS) on menetelmä, joka perustuu solid phase minisequencing -menetelmään. cMS-prosessin vaiheet MGMTmet-tutkimuksessa on kuvattu kuviossa 1.



Kuvio 1. cMS-prosessin vaiheet MGMTmet-tutkimuksessa (Alagrund & Orpana 2014: 46-47).

DNA-eristyksen, bisulfiittikonversion ja PCR-reaktion jälkeen PCR-tuote puhdistetaan Exo-Sap-käsittelyssä käyttämällä Exonukleaasi I:tä ja katkaravun alkalista fosfataasia (SAP). Syklisessä minisekvensoinnissa PCR-tuotteen joukkoon lisätään biotinyloidut detektioalukkeet sekä leimatut nukleotidit. Nukleotideissa on joko Fluorescein (Flu)- tai Cyaniini 5 (Cy5) -leima, joista toinen käytetään villin tyyppin ja toista mutaation tunnistamiseen. (Alagrund & Orpana 2014: 46-47.)

Syklisen minisekvensointireaktion jälkeen kummillakin nukleotideilla leimatut tuotteet yhdistetään samaan detektiolevyn kaivoon ja detektioaluke kiinnitetään biotiini-streptaviidiini-seoksella mikrotiiterilevyn pohjaan. Vaikka Fluorescein- ja Cyaniini 5 -leimatut nukleotidit ovatkin itsessään fluoresoivia, ne eivät ole riittävän herkkiä tähän tutkimukseen, joten tulosten detektioon käytetään NIR-leimattuja (near infrared) vasta-aineita. NIR-leimattujen vasta-aineiden kiinnittämiseksi näytekuppiin lisätään fluoroforeja sitovia I-vasta-aineita. Viimeisen pesuvaiheen jälkeen tulokset mitataan yhtäaikaisesti 700 nm ja 800 nm aallonpituuksilla. Tuloksena saaduista RFU-arvoista (relative fluorescence unit) lasketaan mutaatio-signaalin, tai MGMT:n tapauksessa metyloidun DNA:n, suhteellinen osuus näytteessä (Alagrund & Orpana 2014: 47; 49).

4 Opinnäytetyön toteutus

Tämä opinnäytetyö on tutkimuksellinen kehittämistyö, jonka lähestymistapana on konstruktivinen tutkimus. Työn kehittämistehtävänä on reagenssikilpailutuksen kriteerien muodostaminen. Työ eteni konstruktivisen tutkimuksen prosessin mukaan, jossa vaiheet etenevät lineaarisesti alustavien testauskriteerien määrittämisestä niiden arvioinnin ja muokkauksen kautta varsinaiseen testaukseen ja kriteerien viimeistelyyn. (Ojasalo & Moilanen & Ritalahti 2015: 19; 67.)

Työssä hyödynnettiin sekä laadullisia että määrällisiä menetelmiä, joita olivat haastattelu (Ojasalo ym. 2015: 106), systemaattinen havainnointi (Vilkkä 2007: 29-30) ja sisältovaliditeetti-indeksin laskeminen (Yusoff 2019: 49).

Opinnäytetyön tarkemmat tulokset ja niiden käsittely sekä viittaukset opinnäytetyön kohdeyksikön omiin hankintaohjeisiin on salattu. Salatut osiot on sijoitettu liitteeseen 6.

4.1 Toimintaympäristö

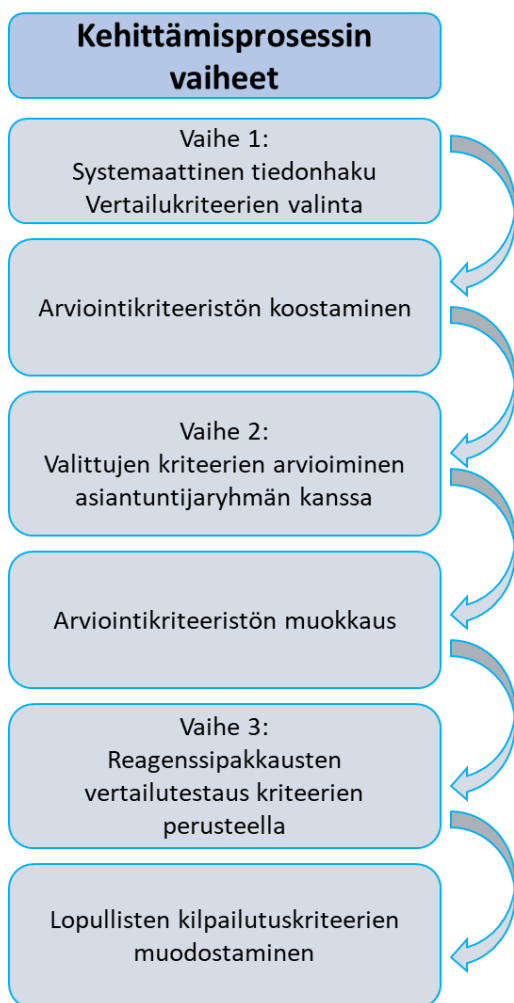
HUS Diagnostiikkakeskuksen Genetiikan laboratorio on Suomen suurin genetiikan laboratorio, jossa tehdään vuosittain noin 57 000 tutkimusta. Laboratorio sijaitsee HUSLAB-talossa Helsingin Meilahdessa, samassa rakennuksessa useiden muiden erikoisalojen, kuten patologian ja kliinisen kemian laboratorioiden kanssa (HUSb). MGMT-met-tutkimuksia HUS Diagnostiikkakeskuksen Genetiikan laboratoriossa tehdään vuosittain noin 200 (Vuosiyhteenveto 2022).

cMS-menetelmä on pystytetty HUSLAB:in genetiikan laboratorioon niin sanottuna in-house-menetelmänä eli omavalmisteena vastaamaan tarpeeseen tutkia tiettyjä mutatioita suurina näytesarjoina ja tiettyjä mutaatioita yksittäisinä näytteinä. Menetelmän pystytyksessä oleellista oli myös mahdollistaa useiden eri mutaatioiden tutkiminen samassa näytesarjassa. Menetelmä on luotettava ja edullinen ja toimii monien eri muutosten tutkimiseen. cMS:n suorituskyky perustuu pitkälti pipetointirobottien ja 384-PCR-levyjen käyttöön, mikä mahdollistaa suurten näytesarjojen käsittelyn yhdellä kertaa. Lisäksi prosessia nopeuttaa ohjelma, joka työlistoihin perustuen luo näytesarjalle tarvittavat pipetointikaaviot ja pipetointirobottien pipetointiohjelmat. Myös tulosten analysointiin on liitetty automatiikkaa, jonka lisäksi analysoija tarkastaa tulokset vielä yksittäin ennen hyväksymistä. (Alagrund & Orpana 2014: 44-46.) cMS-prosessin nykyinen laitekanta alkaa olla käyttöikänsä päässä, joten syklisen minisekvensoinnin jatkaminen vaatisi investointeja uusiin laitteisiin (Kytölä 2022).

Menetelmävaihdos on tarkoitus tehdä syklisestä minisekvensoinnista toiseen menetelmään sen vuoksi, että EU:n IVD-asetus määrää terveydenhuollon toimijat siirtymään omavalmistemenetelmien käytöstä kaupallisiin reagenssipakkauksiin. Uudeksi menetelmäksi on valikoitunut kvantitatiivinen PCR, sillä kohdeyksikössä on käytössä muitakin qPCR-pohjaisia tutkimuksia, joten menetelmä on henkilökunnalle ennestään tuttu. Myös nykyinen, hiljattain päivitetty laitekanta tukee qPCR-tutkimusten tekemistä. Lisäksi qPCR on laboratorioprosessina nopea, sillä työvaiheita on melko vähän ja tulokset ovat luettavissa heti PCR-reaktion jälkeen ilman erillistä detektiota. (Kytölä 2022.) Näytteiden nopeammalla läpimenoajalla voidaan parantaa potilaiden hoitoa, lisätä potilaiden ja lääkäreiden tyytyväisyyttä laboratorion palveluihin, vähentää kuluja ja parantaa laboratorion kilpailuasemaa muihin laboratorioihin nähden (Drwiega & Chaffin & Hardy 2016). Kilpailutus kiteereitä tarvitaan, sillä qPCR-reagensseja on saatavilla usealla eri valmistajalla, joita ovat esimerkiksi EntroGen, TRUPCR-tuotemerkillä reagensseja valmistava 3B BlackBio Biotech India Limited, Sigma-Aldrich-tuotemerkkiä käyttävä Merck sekä NeoGenomics (EntroGen; TRUPCR; Merck; NeoGenomics).

4.2 Kehittämispöcessin eteneminen

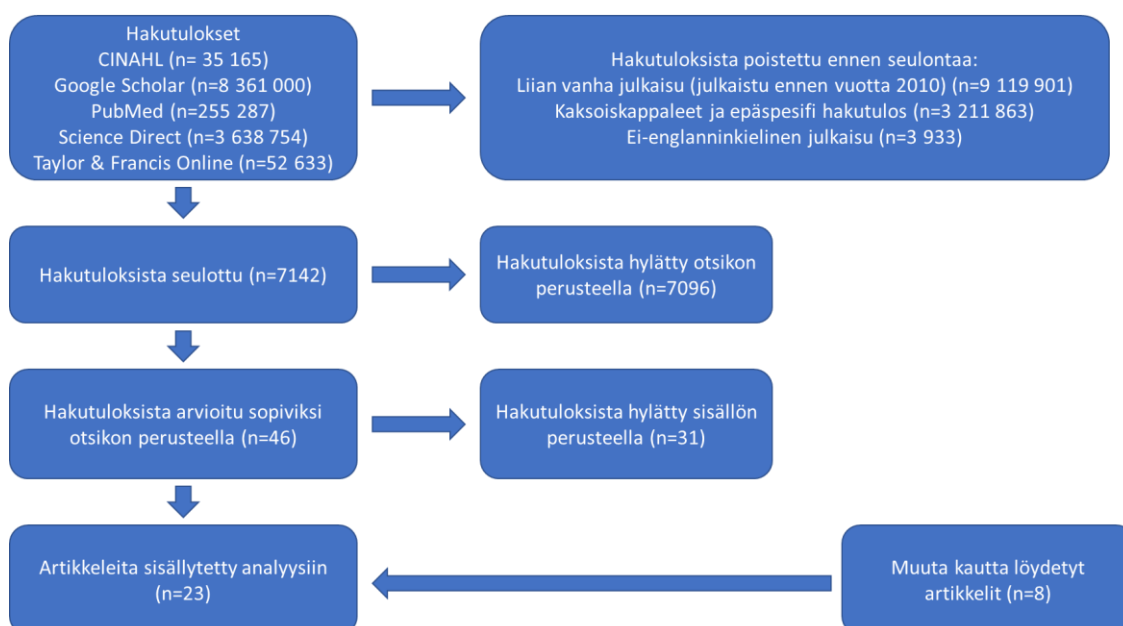
Tutkimuksen aineistonkeruu koostui kolmesta vaiheesta. Ensimmäisessä vaiheessa tehtiin systemaattinen tiedonhaku, jonka tavoitteena oli perehtyä tutkittavaan aiheeseen, löytää tietoa reagenssipakkausten käytettävyydestä, valita löydettyistä ominaisuuksista opinnäytetyöhön sopivat ja muokata ne vertailukriteereiksi. Toisessa vaiheessa valittujen kriteerien osuvuutta arvioitiin yhdessä asiantuntijaryhmän kanssa. Kolmannessa vaiheessa suoritettiin varsinainen menetelmävertailu, joka tuotti tietoa reagenssipakkausten käytettävyydestä ja pakkausten tuottamista tuloksista testinäytteillä. Vaiheet on esitetty kuviossa 2.



Kuvio 2. Opinnäytetyön kehittämissuorituksen vaiheet.

4.2.1 Systemaattinen tiedonhaku ja vertailukriteerien määrittäminen

Aineistonkeruun ensimmäisessä vaiheessa tehtiin systemaattinen tiedonhaku. Käytettäviä tietokantoja olivat CINAHL, Google Scholar, PubMed, Science Direct ja Taylor & Francis Online. Rajauskriteereinä käytettiin, mikäli mahdollista, kokotekstiä ja vertaisarviointia. Käytettyjä hakusanoja olivat muun muassa procedure, comparison, protocol suitability, method, test, analytical phase, pilot, testing, reagent, kit, laboratory, turnaround time, patient, efficiency, optimization, criteria, user experience ja näiden yhdistelmät. Tiedonhaun tuloksia on esitelty kuviossa 3 sekä tarkemmin liitteessä 5.



Kuvio 3. Tiedonhaun tulokset Prisma-taulukkoa mukaillen (mukaillen Page ym. 2021: 5).

Tiedonhaun tulosten perusteella useimmat kirjallisuudessa kuvatut menetelmättestaukset keskittyvät arvioimaan eri menetelmillä saatuja tuloksia tilastollisilla menetelmillä. Tässä opinnäytetyössä suurempaan rooliin nousevat kuitenkin menetelmien käyttöominaisuuksiin liittyvät eroavaisuudet. Artikkeleita ja muita julkaisuja, jotka kuvaavat eri menetelmien käyttöominaisuuksista tehtyjä tutkimuksia, analysoitiin taulukoimalla niistä löytyviä ominaisuuksia analyysiyksikköjen mukaan. Tässä työssä analyysiyksikkö oli reagenssipakkauksen tai tutkimusmenetelmän ominaisuus, jota voidaan käyttää kriteerinä eri reagenssipakkausten vertailussa. Koska analysoidut artikkelit ja muut julkaisut (n=12) kuvasivat pääasiassa erilaisten koti- ja pikatestien, eikä varsinaisten laboratorio-tutkimusten, käyttöä, valittiin työhön niissä mainituista ominaisuuksista terveydenhuollon laboratorioympäristössä opinnäytetyön tekijän merkityksellisiksi tunnistamat ominaisuudet, jotka johdettiin vertailukriteereiksi (n=70).

Kirjallisuudesta löydettyistä kriteereistä on kerrottu tarkemmin kappaleessa 3.2. Tässä työssä merkityksellisiksi seikoiksi tunnistetut ominaisuudet on listattu taulukkoon 1. Valittujen ominaisuuksien ja niistä johdettujen vertailukriteerien pohjalta muodostettu alustava arviointilomake on tutkimussuunnitelman liitteenä 1. Alustavaa arviointilomaketta käytettiin opinnäytetyön toisen vaiheen asiantuntijahaastatteluiden pohjana.

Taulukko 1. Reagenssipakkausten ja tutkimusprosessien alustavat arviointikriteerit.

Tarkasteltava ominaisuus	Artikkeli
Reagenssipakkauksen merkinnät	WHO & FIND & CDC 2018: 37 WHOa: 1-3 WHOb: 1-2
Pakkauksen sisältämät tarvikkeet	WHO & FIND & CDC 2018: 37 WHOa: 5-8 WHO 2008: 12
Reagenssiputket ja -pullot	WHO & FIND & CDC 2018: 37 WHOa: 5-6 WHOb: 1-2
Käyttöohjeen laatu	WHO & FIND & CDC 2018: 37 WHOa: 9-14 WHO 2008: 11 Atchison ym. 2021: e389
Läpimenoaika	WHO & FIND & CDC 2018: 37 Frayle ym. 2019: 6
Suoritusteho	Creighton 2020: 75 Frayle ym. 2019: 5
Työvaiheiden määrä	WHO & FIND & CDC 2018: 37 Ndlovu ym. 2020: 8 Peck ym. 2014: S426
Reagenssien säilyvyys	Creighton 2020: 75
Jätteen määrä	Frayle ym. 2019: 5
Testin tekemisen ja tulosten tulkinnan helpous	WHO 2008: 1; 11 Jing ym. 2021 Creighton 2020: 75 Ndlovu ym. 2020: 8 Boxer ym. 2019: 645
Hinta	Tsai ym. 2019: 463-464
Poikkeamat	WHO & FIND & CDC 2018: 37
Resurssien tehokas käyttö	Tsai ym. 2019: 464
Testin herkkyys	WHO 2008: 1; 13
Testin spesifisyys	WHO 2008: 1; 13
Testin toistettavuus	WHO 2008: 13

4.2.2 Vertailukriteerien arviointi asiantuntijaryhmän kanssa

Kehittämispöcessin toisessa vaiheessa arvioitiin ensimmäisessä vaiheessa muodostettujen alustavien kriteereiden sopivuutta kohdeyksikön käyttöön. Apuna arvioinnissa käytettiin neljän hengen asiantuntijaryhmää, jota haastateltiin aiheesta puolistrukturoidulla haastattelulla. Ryhmään kuului sairaalageneetikko (n=1), laboraattori (n=1) ja laboratoriohoitajia (n=2). Asiantuntijaryhmän avulla saavutettiin laajempi näkemys laboratorio-pöcessin kannalta tärkeistä kriteereistä ja siitä, mitkä kriteerit eivät ole yhtä oleellisia.

Haastattelu on laadullinen tutkimusmenetelmä, jolla saadaan kerättyä kehittämiskohdeesta nopeasti syvällistä tietoa ja uusia näkökulmia. Haastattelun pituus voi vaihdella tilanteen mukaan. Haastattelu on vuorovaikutusta, jossa haastattelija ohjaa keskustelua tiedonkeruun edistämiseksi. Puolistrukturoitu haastattelu on haastattelu, jota varten laaditaan ennalta kysymykset, joiden lisäksi haastateltavalle voidaan esittää muita mieleen tulevia kysymyksiä tai joitakin ennalta laadittuja kysymyksiä voidaan jättää tarvittaessa pois. (Ojasalo ym. 2015: 106-109.) Opinnäytetyön toisen vaiheen haastatteluissa käytetyt puolistrukturoidut teemat muodostettiin ensimmäisessä vaiheessa tehdyn alustavan arviointikriteeristön pohjalta.

Asiantuntijaryhmän haastattelut toteutettiin joulukuussa 2022 - tammikuussa 2023. Haastattelun ensimmäisessä osassa haastateltavia pyydettiin arvioimaan alustavan arviointikriteeristön alakohtien tärkeyttä pisteyttämällä ne nelipörtäisellä asteikolla ei lainkaan tärkeästä hyvin tärkeään. Toisessa osassa heitä pyydettiin täydentämään alustavaa arviointilomaketta kokemuksensa mukaan tärkeillä kriteereillä. Kaikista kriteereistä keskusteltiin tarpeen mukaan. Tarkempi haastattelurunko on esitelty liitteessä 2.

Haastatteluja pidettiin yhteensä kolme, joista kaksi oli yksilöhaastatteluja ja yksi kahden asiantuntijan ryhmähaastattelu. Kaksi haastatteluista pidettiin kasvokkain kohdeorganisaation kokoustiloissa ja yksi etänä Zoom-verkkokokoustyövälineen välityksellä. Haastattelujen osallistujat informoitiin lähettämällä heille etukäteen tutustuttavaksi liitteessä 3 esitelty haastateltavan informointilomake, joka lisäksi käytiin läpi ennen haastattelun aloittamista. Kaikki haastateltavat vahvistivat suostumuksensa osallistua haastatteluun allekirjoittamalla liitteessä 4 esitellyn suostumuslomakkeen. Haastattelut dokumentoitiin kirjallisin muistiinpanoin ja tallentamalla äänite Zoom-verkkokokoustyövälinettä käyttäen Metropolia Ammattikorkeakoulun tarjoamalle salatulle verkkolevylle. Tallennettu haastatteluaineisto litteroitiin ja analysoitiin soveltaen induktiivista sisällönanalyysiä. Induktiivisessa sisällönanalyysissä tehdään luokittelua kategorioihin, jotka perustuvat aineistoon ja tutkimusongelmiin. Aineistoa analysoidaan vaiheittain pelkistämällä, ryhmittelemällä ja abstrahoimalla. (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2017: 167-168.) Sisällönanalyysi pohjautui ensimmäisessä vaiheessa muodostettuihin analyysiyksiköihin, joihin lisättiin haastattelussa esille nousseita uusia teemoja ja alakohtia.

Haastattelun osana asiantuntijoita pyydettiin arvioimaan alustavia kriteereitä sisältövaliditeetti-indeksin (content validity index, CVI) keinoin. Sisältövaliditeetin määrittämisellä tutkitaan valitun arviointimenetelmän osuvuutta ja toimivuutta tarkoitukseensa. Sisältövaliditeetti-indeksin määrittämisprosessin vaiheisiin kuuluvat arviointilomakkeen valmistelu, asiantuntijapaneelin muodostus, sisältövaliditeettimäärittäminen sekä sisältövaliditeetti-indeksin laskeminen. Varsinainen sisältövaliditeettimäärittäminen sisältää taulukossa 1 listattujen arviointikriteerien pää- ja alakohtien läpikäynnin ja alakohtien pisteytyksen. Ei lainkaan tärkeiksi tai hiukan tärkeiksi arvioidut kriteerit saavat kultakin asiantuntijalta arvon 0 ja melko tärkeiksi ja hyvin tärkeiksi arvioidut kriteerit saavat arvon 1. Alakohdan sisältövaliditeetti-indeksi (item-level content validity index, I-CVI) lasketaan jakamalla alakohdan oleelliseksi arvioineiden asiantuntijoiden määrä kaikkien asiantuntijoiden määrällä. Nelihenksen asiantuntijapaneelin tekemässä arviossa hyväksyttäväksi CVI-arvoksi on määritelty 1. (Yusoff 2019: 49-53.) Asiantuntijoiden tuli siis olla yksimielisiä kriteerin tärkeydestä, jotta kriteeri tuli määriteltyä tärkeäksi.

Haastattelussa tarkastelluille kriteereille laskettiin sisältövaliditeetti-indeksi, jonka keskiarvo oli 0,925 ja vaihteluväli 0,25-1. Lopullisesta arviointilomakkeesta poistettiin ne kriteerit, joiden arvo oli alle 1, näitä oli 13 kpl. Poikkeuksena tähän jätteen määrää koskevat kolme kriteeriä päätettiin kuitenkin pitää mukana, sillä yhdessä asiantuntijahaastattelussa ekologisuus nostettiin erityisen tärkeäksi asiaksi, joten sitä koskevien kriteerien säilyttäminen katsottiin tarpeelliseksi siitä huolimatta, että yksi asiantuntijoista koki aiheen vain hiukan tärkeäksi. Lopulliseen arviointikriteeristöön sisällytettiin siis alustavasta kriteeristöstä 60 kriteeriä. Tarkemmat kriteerikohtaiset sisältövaliditeetti-indeksit on esitelty salatussa liitteessä 6.

Haastattelujen toisessa osassa haastateltavat täydensivät arviointikriteeristöä omaan asiantuntemukseensa perustuen niillä kriteereillä, jotka lomakkeesta heidän mielestään puuttuivat. Esille nostetut teemat liittyivät pakkauksen yleisiin ominaisuuksiin, reagenssiputkiin ja -pulloihin, käyttöohjeeseen, ekologisuuteen, sekä tilauksiin ja reklamointiin. Lisäkriteerit (n=24) on esitelty tarkemmin salatussa liitteessä 6.

Asiantuntija-arvioinnin perusteella muokattuun lopulliseen arviointikriteeristöön sisällytettiin 81 kriteeriä, jotka jakautuivat kymmeneen teemaan. Teemoja olivat yleiset ominaisuudet, reagenssipakkaus, reagenssiputket ja pullot, käyttöohje, ekologisuus, läpimenoaika, työvaiheiden määrä, helppous, tilaus ja reklamointi sekä muut ominaisuudet. Käsitteistöä tarkennettiin bisufiittikäsittelyä koskevien kriteerien osalta muuttamalla bisulfiittireaktio bisulfiittikonversioksi. Lopullinen arviointikriteeristö, jota käytettiin reagenssipakkausten menetelmätestauksessa, on esitelty salatussa liitteessä 6.

4.2.3 Menetelmätestaus lopullisten arviointikriteerien avulla

Kolmannessa vaiheessa suoritettiin varsinainen menetelmätestaus laboratoriossa. Menetelmätestauksessa käytettiin edellisissä vaiheissa muodostettujen ja arvioitujen kriteerien pohjalta koottua arviointilomaketta kahden eri valmistajan kaupallisten reagenssipakkausten käytön systemaattiseen havainnointiin.

Systemaattinen havainnointi on menetelmä, jossa tutkija tarkkailee kohdettaan tarkasti ja etukäteen tehdyn suunnitelman mukaisesti ja tallentaa havaintonsa (Hirsjärvi & Remes & Sajavaara 2013: 212-214). Havainnointi voi kohdistua ihmisten ja heidän käytöksensä lisäksi myös elottomaan aineistoon, kuten teksteihin, valokuviin tai nauhoitteisiin (Vilka 2007: 29-30). Tässä työssä systemaattinen havainnointi tehtiin menetelmätestaukselle ja siinä käytetyille reagenssipakkauksille. Havainnointi tehtiin edellisissä vaiheissa muodostettua arviointikriteeristöä käyttäen ja se sisälsi reagenssipakkauksen ja sen käyttöohjeiden tarkastelun, varsinaisen laboratorioprosessin tarkastelun ja laboratorioprosessin tuottamien tulosten tarkastelun. Menetelmätestauksen tuloksena saatiin arviointilomakkeille kirjatut havainnoinnin tulokset, jotka kertovat eri reagenssipakkausten suoriutumisesta arviointikriteerien perusteella.

PCR-laitteistona menetelmätestauksessa käytettiin Applied Biosystems'in QuantStudio 5 -laitetta. Testattavien näytteiden otoskoko oli 20 näytettä, joiden lisäksi testisarjoissa oli mukana kaupallisia ja laboratorion omia kontrollinäytteitä. Näytemateriaali oli parafini-nileikkeestä eristetty DNA. Testauksen tuottamat MGMTmet-tulokset analysoitiin PCR-laitteiston omalla ThermoFisher Scientificin Design And Analysis Software -analysointiohjelmalla ja Microsoft Excelillä. Tuloksia verrattiin samoista näytteistä cMS-menetelmällä aiemmin saatuihin tuloksiin.

Reagenssipakkausten käytettävyyttä koskevat, arviointilomakkeisiin kerätyt tulokset analysoitiin sijoittamalla tulokset samaan taulukkoon ja vertailemalla pakkausten eroavaisuuksia ja yhtäläisyyksiä. Yleisten ominaisuuksien, reagenssipakkauksen ja reagenssiputkien ja -pullojen osalta kumpikin reagenssipakkaus täytti kaikki kriteerit. Käyttöohjeen osalta pakkaus 1 täytti 85 % ja pakkaus 2 96 % kriteereistä. Kvalitatiivisista ekologisuuskriteereistä kumpikin pakkaus täytti 50 % eikä tutkimuksen tekemisessä syntyvän jätteen määrässä eri pakkausten välillä ollut käytännössä eroa. Myös tilausten ja reklamoinnin kriteereistä täyttyi 50 % kummallakin pakkauksella. Vain toinen pakkaus sisälsi reagenssit bisulfiittikonversiota varten, mutta PCR-reaktion osalta eroja kokonaisläpimenoajassa ei juuri ollut. Ero käyttöohjeiden mukaisissa työvaiheiden määrässä oli suuri, mutta syynä oli pitkälti eri valmistajien erilainen tapa ja tarkkuus kirjata eri työvaiheet. Helppoudessa ja muissa ominaisuuksissa tuli esiin joitakin eroavaisuuksia, sillä tulosten laskentaperiaatteet ovat testatuilla pakkauksilla erilaiset. Tällä näyteotannalla MGMTmet-tulosten herkkyydessä oli kohtalainen ero, kun taas spesifisyydessä ero oli pieni. Reagenssien näytekohtaisessa hinnassa ei ollut merkittäviä eroja. Varsinainen vertailutaulukko on esitelty salatussa liitteessä 6.

5 Tuotos

Eri vaiheissa, eli kirjallisuuskatsauksessa, haastattelussa ja menetelmätestauksessa kerätyn aineiston pohjalta muodostettiin lopulliset reagenssikilpailutuksen kriteerit, jotka muodostavat opinnäytetyön tuotoksen. Lopulliset kilpailutuskriteerit on jaoteltu pakollisiin kriteereihin (n=12), jotka kaikkien tarjouskilpailuun osallistuvien reagenssipakkaus-ten tulee täyttää, sekä lisäpisteytettäviin ominaisuuksiin (n=23). Kriteereissä on huomioitu opinnäytetyön kohdeyksikön omat kilpailutusohjeet sekä kansallinen ja kansainvälinen lainsäädäntö soveltuvien osin. Pakolliset ja lisäpisteytettävät kriteerit on esitelty salatussa liitteessä 6. Lisäpisteytettävien kriteerien pisteytys on opinnäytetyön tekijän laatima ehdotus, jota opinnäytetyön kohdeorganisaatio muokkaa halutessaan ennen varsinaisen kilpailutuksen julkistamista.

6 Pohdinta

Opinnäytetyön tuloksena tuotettiin, suunnitelman mukaisesti, kriteerejä MGMTmet-tutkimuksen reagenssikilpailutusta varten. Työ tehtiin kohdeorganisaation tarpeesta edistää siirtymää omavalmisteisesta tutkimusmenetelmästä kaupalliseen menetelmään. Opinnäytetyön suunnitteluvaihe alkoi tammikuussa 2022, kehittämisprosessi sijoittui joului-tammikuulle 2022-2023 ja raportointivaihe tammi-maaliskuulle 2023.

6.1 Tulosten tarkastelu

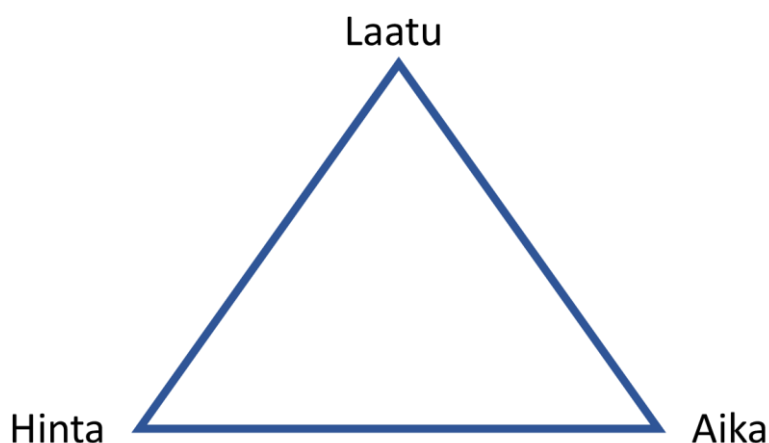
Työn tuloksena laadituissa kilpailuskriteereissä huomioitiin EU:n perustamissopimuksen mukaiset yleiset periaatteet, joiden mukaan kilpailutus tulee toteuttaa tasapuolisesti ja syrjimättömästi, sekä avoimuuden ja suhteellisuuden periaatteita noudattaen (Kuuttiniemi & Lehtomäki 2017: 58). Vaikka kyseessä olevan hankinnan arvo alittaa kansallisten hankintojen 60 000 € kynnyksarvon, tarkistettiin silti, etteivät laaditut kriteerit ole ristiriidassa EU:n hankintadirektiivin perustuvan kansallisen lainsäädännön (Laki julkisista hankinnoista ja käyttöoikeussopimuksista) kanssa. Myös ristiriidattomuus kohdeyksikön omien hankintaohjeiden kanssa varmistettiin.

Sekä pakollisiin että lisäpisteystettäviin kriteereihin on sisällytetty lopullisessa arviointilomakkeessa lueteltujen kriteerien lisäksi asiantuntijoiden haastatteluissaan esille nostamia kilpailutusta koskevia aiheita, joita ei ollut mielekäästä arvioida osana reagenssipakkausten havainnointia laboratorioympäristössä. Pakollisten kriteerien määrä pyrittiin pitämään melko pienenä ja keskittymään opinnäytetyön kohdeyksikön kannalta kaikkein oleellisimpiin asioihin.

Koska Euroopan Unionin IVD-asetuksessa (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/746) on tarkkaan määritelty in vitro -diagnostiikkaan hyväksyttävältä tuotteelta vaaditut ominaisuudet, pakollinen kriteeri ”Tuotteella on CE-IVD-merkintä” kattaa kaikki arviointilomakkeella erikseen listatut tuotepakkauksen, reagenssiputkien ja -pullojen ja käyttöohjeen sisältämät tuotetiedot sekä osan käyttöohjeen muista ominaisuuksista. Tämän vuoksi näitä vaatimuksia ei ole enää erikseen lueteltu lopullisissa kilpailuskriteereissä.

Lopullisia kilpailutuskriteereitä laatiessa tuli huomioida Euroopan komission Julkiset hankinnat -ohjeistuksessa (2018: 77; 69-70) annettu ohje siitä, että kaikkien kriteerien on oltava yksiselitteisiä, mitattavissa ja kaikkien toimittajien helposti vastattavissa. Esimerkiksi reagenssipakkauksen käytön helppoutta tai reagenssiputkien käytännöllistä kokoa on helppoa arvioida subjektiivisesti käyttäjänäkökulmasta, mutta saman esittäminen objektiivisesti ja yksiselitteisesti on hankalampaa. Joitakin kriteereitä piti lopulta muokata tai jättää pois niiden mittaamisen vaikeuden tai mahdottomuuden vuoksi.

Kilpailutuskriteereiden painotuksessa tulee muistaa myös se, mitä kilpailutuksessa kokonaisuutena tavoitellaan; laboratorion laatuksiteerit täyttävää tuotetta, jonka tuottama läpimenoaika riittää laboratorion tarpeisiin ja jonka hinta on kilpailukykyinen (HUSc). Eri kriteerien painottamisen kanssa siis tasapainoillaan erityisesti näiden kolmen, kuviossa 4 esitetyn näkökulman välillä. Kriteerien painokertoimia laatiessa ne jaettiin kolmeen kategoriaan sen mukaan, mihin näistä, yhteen tai useampaan, aspektiin kyseinen kriteeri vaikuttaa. Osan, kuten joidenkin ekologisuuteen liittyvien kriteerien kohdalla, sijoitus ei ollut aivan ilmiselvä, mutta koska ympäristönäkökulmat on erikseen mainittu muun muassa hankintalaissa, sekä vastuullisuus HUS:in hankintapalveluiden tavoitteissa, niiden sisällyttäminen kilpailutukseen on perusteltua (Laki julkisista hankinnoista ja käyttöoikeussopimuksista 1397/2016 § 3; HUSc). Valtaosa ekologisuuteen liittyvistä kriteereistä voitiin liittää hintanäkökulmaan, sillä ylenmääräinen laboratoriotarvikkeiden kulutus ja erityisesti vaarallisen tai sekajätteen käsittely tuottaa laboratoriolle lisäkustannuksia (Ympäristöosaava). Koska EU:n IVD-asetus ei ota kantaa eri säilytys- ja kuljetusolosuhteiden lämpötilarajoihin, lisäpesteytettävien kriteerien yhteydessä esitetyt lämpötilojen vaihteluvälit perustuvat WHO:n ja HPRA:n ohjeisiin (ECA Academy 2017; HPRA 2020: 3).



Kuvio 4. Reagenssikiilpailutuksen tärkeimmät näkökulmat.

Liitteessä 6 esiteltyjen lisäpisteystettävien kriteerien maksimipisteissä on pyritty nostamaan edellä mainitut kolme muuttujaa tärkeimmiksi tavoitteiksi jakamalla maksimiyhteispisteet (150 pistettä) tasan niiden kesken. Mikäli opinnäytetyön kohdeyksikön intresseissä olisi erityisesti painottaa jotakin näistä osa-alueista, voitaisiin esimerkiksi hintaan vaikuttavien kriteerien osuutta ylipainottaa muiden kustannuksella. Aika-aspektin kohdalla tulisi huomioida myös läpimenoajan ja aktiivisen työajan ero, sillä työvoimakustannukset muodostavat suurimman yksittäisen kuluerän laboratorion budjetissa (Purkapile 2018: 20). Siten laboratorion toimintakustannuksiin vaikuttaa se, kuinka iso osuus läpimenoajasta vaatii työntekijän aktiivista panosta ja kuinka kauan eri laitteet prosessoivat näytteitä, sekä kuinka pitkiä yhtenäisiä jaksoja laiteaika muodostaa.

Kuten aktiivisen työajan vaikutus työvoimakustannuksiin osoittaa, vielä lisää yksinkertaistaen voitaisiin todeta, että aika on rahaa, jolloin jäljelle jäisivät vain hinta ja laatu. Koska sairaalalaboratoriossa kuitenkin lopulta työskennellään tuloksia odottavien potilaiden parhaaksi, on perusteltua nostaa aikänäkökulma hinnan ja laadun rinnalle (SFS-EN ISO 15189:2022: 5; HUSa; Drwiega ym. 2016).

6.2 Kehittämisprosessin tarkastelu

Yhteydenpito opinnäytetyön toimeksiantajan kanssa sujui kasvokkaisilla palavereilla, puhelimitse ja sähköpostin välityksellä. Asiantuntijoiden haastattelu toi paljon arvokasta tietoa kirjallisuuskatsauksen avulla löydetyn kriteeristön tueksi ja auttoi karsimaan joitakin epäolennaisia kohtia pois.

Laboratoriossa suoritettujen käytännön menetelmätestauksen onnistumisessa olennaista oli huolellinen valmistautuminen. Kuten kliinisten laboratorioiden laatua ja kelpoisuutta käsittelevä SFS-EN ISO 15189 -standardi (2022: 29) ohjeistaa, laadukkaan laboratorio-työskentelyn edellytyksenä on laboratorioprosessia tukevien laatudokumenttien, kuten työ- ja käyttöohjeiden, ajantasaisuus. Työskentelyn laadun ja sujuvuuden kannalta oli siis tärkeää tutustua käyttöohjeeseen tarkasti etukäteen, kääntää ohje suomeksi tarpeellisin osin, laatia pipetointikaaviot näytelaimennosten ja reagenssiseosten pipetointia varten, sekä huomioida tilojen ja välineiden aiheuttamat rajoitukset. Esimerkkeinä näistä rajoituksista voidaan mainita työskentelyjärjestys puhdastiloissa ja muiden laboratorion työntekijöiden tila- ja laitetarpeet.

Menetelmävertailun testinäytteinä käytettiin parafiinileikkeistä eristettyjä DNA-näytteitä, joiden DNA-konsentraatiot olivat melko matalia, monella näytteellä alle 100 ng/μl. Parafiinileikkeistä eristettyjen DNA-näytteiden kanssa yleisenä ongelmana onkin DNA:n pilkkoutuminen, joka monesti hankaloittaa sen käyttöä molekyylogeneettisissä tutkimuksissa (Ludyga ym. 2012: 131). DNA:ta tarvittiin kuitenkin melko paljon (1 μg), jotta samaa näytettä voitiin käyttää molempien reagenssipakkausten testaamiseen, joten joitakin etukäteen valittuja näytteitä piti vaihtaa toisiin. Tämä aiheutti jonkin verran viivästystä näytesarjojen suunnitteluvaiheessa.

Vertailussa mukana ollutta reagenssipakkausta 2 ei ole validoitu testauksessa käytetylle QuantStudio 5 -laitteelle, joten PCR-ohjelman ohjelmointi vaati ohjeiden soveltamista. Jos kyseinen pakkaus voittaisi kilpailutuksen, pitäisi kohdeyksikön validoida se itse QuantStudio 5 -laitteella käytettäväksi. Tosin, vaikka reagenssipakkaus 1 on validoitu käytettäväksi kyseisellä laitteella, sen käyttöohjeet PCR-ohjelman luomiseen olivat niin ylimalkaiset, että ajo-ohjelman luominen vaati kokeilua ja soveltamista ohjeista huolimatta, mikä osaltaan hiukan hidasti menetelmätestauksen suorittamista, sekä tuotti epävarmuutta tulosten analysointiin.

Reagenssipakkausten vertailun myötä kävi selväksi, ettei työvaiheiden määrän vertailu ole kovin mielekäs, sillä jo kaksi eri reagenssivalmistajaa merkitsee työvaiheet käyttöohjeisiin aivan eri tavoin, eikä tiiviimpi esitystapa ole työskentelyn kannalta parempi tai läpimenoajan kannalta nopeampi kuin yksityiskohtaisempi tyyli. Täsmällisen ”työvaihe”-käsitteen tarkka määrittely objektiivista arviointia varten taas kelpaisi itsessään uudeksi tutkimusaiheeksi.

Reagenssipakkaus 1 ei sisältänytkään reagensseja bisulfiittikonversion tekemiseen, mikä tuli ilmi vasta reagenssien saavuttua laboratorioon. Reagenssivalmistaja antaa käyttöohjeessa suosituksen bisulfiittikonversioon käytettävästä reagenssipakkauksesta, mutta kohdeyksikössä tehdyn päätöksen mukaan testauksessa käytettiin sen sijaan nykyisin käytössä olevaa Qiagenin EpiTect Bisulfite Kit -reagenssipakkausta. Reagenssipakkaus 1:n käyttöohjeessa suositellun bisulfiittireagenssipakkauksen valmistajan tuotesivulta löytyvän käyttöohjeen mukaan kyseisen pakkauksen bisulfiittikonversioprosessi on melko samanlainen kuin nyt käytetty Qiagenin bisulfiittikonversioprotokolla. Protokollaan sisältyy pitkä inkubaatio, joka käytännössä pakottaa jakamaan tutkimusprosessin toteutuksen kahdelle päivälle pidentäen tutkimuksen läpimenoaika. (Zymo Research 2021: 7-8.) Bisulfiittireagenssien puutteen vuoksi reagenssipakkausten tutkimusprosessit eivät olleet keskenään täysin vertailukelpoisia.

6.3 Eettisyys

Tutkimuseettisen neuvottelukunnan yleisten eettisten periaatteiden mukaan tutkija kunnioittaa tutkittavien ihmisarvoa ja itsemääräämisoikeutta, aineellista ja aineetonta kulttuuriperintöä ja luonnon monimuotoisuutta, sekä toteuttaa tutkimuksensa merkittäviä riskejä, vahinkoja tai haittoja aiheuttamatta noudattaen hyvää tieteellistä käytäntöä (Ihmiseen kohdistuvan tutkimuksen eettiset periaatteet ja ihmistieteiden eettinen ennakoarviointi Suomessa 2019: 7). Ammattikorkeakoulujen opinnäytetöiden eettisissä suosituksissa luetellaan, mitä erilaisia käytäntöjä ja ohjeistuksia, kuten esimerkiksi hyvä tieteellinen käytäntö ja siihen liittyvät tutkijan ja ohjaajan vastuut, YAMK-opinnäytetyön tekijän on hallittava. Suosituksissa ohjeistetaan myös muun muassa opinnäytetyösopimuksesta, tietosuojasta, plagiaatintunnistuksesta ja HTK-loukkausepäilyjen käsitteystä. (Arene ry: 4-10.) Tämä opinnäytetyö toteutettiin tutkimuseettisen neuvottelukunnan yleisten eettisten periaatteiden sekä ammattikorkeakoulujen opinnäytetöiden eettisten suositusten mukaisesti. Opinnäytetyö talletetaan plagiaatintunnistusta varten Turnitin-järjestelmään.

Opinnäytetyön tutkimussuunnitelman hyväksymisen jälkeen työlle haettiin ja saatiin HUS:in tutkimuslupa, joka sisälsi luvan neljän työntekijän haastatteluun sekä 20 aiemmin tutkitun potilasnäytteen analysointiin menetelmätestauksen yhteydessä. Ennen työntekijöiden haastattelua allekirjoitettiin myös Metropolia Ammattikorkeakoulun ja HUS Diagnostiikkakeskuksen Genetiikan laboratorion välinen sopimus opintoihin liittyvästä projektista.

Laissa lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/1999) määritellään lääketieteellinen tutkimus tutkimukseksi, jossa

puututaan ihmisen tai ihmisen alkion taikka sikiön koskemattomuuteen ja jonka tarkoituksena on lisätä tietoa terveydestä, sairauksien syistä, oireista, diagnostiikasta, hoidosta, ehkäisystä tai tautien olemuksesta yleensä ja joka ei ole kliininen lääketutkimus siten kuin kliininen lääketutkimus on määritelty lääketutkimusasetuksessa; 3 luvussa lääketieteellisellä tutkimuksella tarkoitetaan myös kliinistä lääketutkimusta.

Ihmistieteiden eettisen toimikunnan ennakoarviointi tarvitaan silloin, kun tutkimukseen osallistuminen ei perustu tietoon perustuvaan suostumukseen, tutkittavien fyysiseen koskemattomuuteen puututaan, tutkittavat ovat alle 15-vuotiaita eikä heidän huoltajiaan ole informoitu tai heiltä ei ole pyydetty suostumusta, tutkittavat altistetaan poikkeuksellisen voimakkaille ärsykkeille tai on riski aiheuttaa tutkittaville tai heidän läheisilleen henkistä haittaa, joka ylittää normaalin arkielämän rajat. Myös tutkimuksen aiheuttama turvallisuusuhka tutkittaville, tutkijalle tai heidän läheisilleen vaatii eettisen toimikunnan puollon tutkimukselle. (Ihmiseen kohdistuvan tutkimuksen eettiset periaatteet ja ihmistieteiden eettinen ennakoarviointi Suomessa 2019: 16.) Tämän opinnäytetyön kohdalla edellä mainitut kriteerit eivät täytyneet, joten tarvetta ihmistieteiden eettisen toimikunnan ennakoarvioinnille ei ollut.

Opinnäytetyössä haastateltavien kohdeyksikön työntekijöiden haastattelujen käyttö perustui heidän antamaansa tietoon perustuvaan suostumukseen. Suostumuksen myötä haastateltavilla oli oikeus osallistua tai olla osallistumatta tutkimukseen, keskeyttää osallistuminen tai peruuttaa suostumuksensa osallistua milloin tahansa, saada tietoa tutkimuksesta, sen tavoitteista ja osallistumisen mahdollisesti aiheuttamista haitoista tai riskeistä sekä tietää olevansa tutkittavana. (Ihmiseen kohdistuvan tutkimuksen eettiset periaatteet ja ihmistieteiden eettinen ennakoarviointi Suomessa 2019: 8-9.) Haastateltavien informointi- ja suostumuslomakkeet ovat liitteinä 3 ja 4.

Euroopan Unionin yleinen tietosuoja-asetus (GDPR) määrittelee henkilötiedoksi kaikki tiedot, joilla luonnollinen henkilö voidaan tunnistaa. Tällaisia tietoja ovat esimerkiksi henkilötunnus tai tunnusomaiset fyysiset tai geneettiset tekijät. Asetus määrittelee myös rekisterinpitäjän velvollisuudet ja henkilötietojen turvallisen käsittelyn. (Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2016/679.) Asiantuntijahaastattelussa tallennettiin haastateltavien ääntä, jolloin äänitallenne muodosti henkilörekisterin. Tämän henkilörekisterin ylläpitäjänä toimivat Metropolia Ammattikorkeakoulu ja opinnäytetyön tekijä. Henkilötietojen käsittely perustui haastateltavien antamaan suostumukseen. Äänitallennetta käytettiin haastattelun dokumentointiin litterointia varten. Litteroitua aineistoa käytettiin haastattelun tulosten jatkoanalysointiin. Haastateltavat eivät ole tunnistettavissa työssä julkaistavista tuloksista, jotka keskittyvät ainoastaan reagenssipakkausten ominaisuuksiin ja kilpailutuksiin yleisellä tasolla.

Opinnäytetyön menetelmätestauksessa käytettiin MGMTmet-tutkimuksen tekoa varten eristettyjä, työn kohdeyksikössä jo aiemmin tutkittuja näytteitä, joiden tulokset olivat tiedossa. Opinnäytetyöprosessin aikaista näytteiden käsittelyä ja tulosten esittelyä varten näille potilasnäytteille annettiin uudet juoksevat näytenumerot. Näytteiden alkuperäiset tiedot, kuten potilaiden nimet ja henkilötunnukset, ovat vain HUS:in tietojärjestelmissä. MGMTmet-tutkimuksen vuosittaiset näytemäärät ovat melko suuria, eikä kyseessä ole erityisen harvinainen geneettinen muutos, joten potilaat eivät ole tulostensa perusteella tunnistettavissa julkaistavasta opinnäytetyöstä.

Työssä kerätystä aineistosta kohdeyksikön verkkolevylle arkistoidaan haastattelujen litteroinnit ja täytetyt reagenssipakkausten arviointilomakkeet. Haastattelujen suostumuslomakkeet ja äänitallenne tuhoataan asianmukaisesti opinnäytetyön valmistuttua.

6.4 Luotettavuus

Luotettavan tutkimuksen tulokset ovat satunnaisista ja epäolennaisista tekijöistä riippumattomia ja perusteltavissa tutkimuksen tyypistä riippuen joko tulosten yleistettävyydellä tai valituilla tutkimusmenetelmillä (Aaltio & Puusa 2020). Tutkijan tulee vakuuttaa lukija siitä, että tutkimuksessa käytetyt menetelmät ovat oikein valittuja ja soveltuvat tutkimuksen toteutukseen. Tämä vaatii koko tutkimusprosessin ja siinä tehtyjen valintojen huolellista raportointia vastoinikäymisineen ja sivupolkuineen. (Juuti & Puusa 2020; Kananen 2012: 164-165.)

Luotettavuuden mittareina käytetään yleisesti tutkimuksen reabiliateettia ja validiteettia, jotka kuvaavat tutkimustulosten pysyvyyttä ja oikeiden asioiden tutkimista. Laadullisen kehittämistyön kontekstissa nämä käsitteet eivät kuitenkaan ole sellaisenaan sovellettavissa, sillä uusintamittauksen tekeminen ei välttämättä ole järkevää tai mahdollista eikä kehittämistyön tarkoituksena ei ole tuottaa suoraan yleistettävää tulosta. Jotta tutkimustulokset kuitenkin olisivat siirrettävissä toiseen vastaavanlaiseen tapaukseen, tarvitaan tarkka kuvaus käytetystä tutkimusasetelmasta ja -kohteesta. Kehittämistyössä tulosten luotettavuutta voidaan varmentaa arvioitavuudella, tulkinnan ristiriidattomuuden varmistamisella ja informanttien vahvistamistekniikalla, jota tässä työssä sovellettiin systemaattisen tiedonhaun perusteella saatujen tulosten vahvistamiseen. (Kananen 2012: 161; 168-169; 173-175.)

Systemaattisessa tiedonhaussa käytettiin eri tietokantoja ja hakusanoja pyrkien löytämään aiheista mahdollisimman monipuolisesti tietoa tutkittavasta aiheesta. Tiedonhaussa hyödynnettiin opinnäytetyön tekijän oman osaamisen lisäksi oppilaitoksen kirjaston informaatikon asiantuntemusta. Alustavan arviointilomakkeen pohjana käytettyjen julkaisujen uskottavuus perustuu joko vertaisarviointiin tai WHO:n julkaisemien materiaalien tapauksessa toimijan julkiseen vastuuseen tuottamansa tiedon oikeellisuudesta. Alustavalle arviointilomakkeelle valittujen kriteerien sopivuutta arvioi nelihenkinen asiantuntijaryhmä omaan asiantuntemukseensa perustuen.

Haastateltavaksi tulee valita sellaisia henkilöitä, joita tutkittava ilmiö koskettaa, ja niin monta, että vastaukset saturoituvat. Tällöin useampien ihmisten haastattelu ei enää tuo lisää tietoa tutkittavaan ilmiöön liittyen. (Kananen 2012: 100-101.) Opinnäytetyössä haastateltujen asiantuntijoiden joukko oli kokenutta ja keskenään erilaisen työhistorian omaavaa, joten neljän haastateltavan ryhmän voidaan katsoa edustavan opinnäytetyön kohdeyksikön henkilöstön asiantuntemusta laajasti. Kaikilla haastateltavilla oli kokemusta kvantitatiivisesta PCR:stä, osalla myös syklisestä minisekvensoinnista ja reagenssikilpailutuksista. Haastateltavat henkilöt valitsi kohdeyksikön edustaja. Vaikka alustava arviointikriteeristö olikin laadittu juuri MGMTmet-reagenssipakkauksia varten, haastatteluissa käyty kilpailutuksia koskeva keskustelu pysytteli pitkälti yleisellä tasolla, joten varsinkin asiantuntijoiden esiin nostamat lisäkriteerit olisivat siirrettävissä muihinkin kilpailutuksiin.

Kanasen (2012: 96) mukaan käytettäessä tutkimusmenetelmänä havainnointia, aineiston keruun määrä riippuu tutkijan ja tutkittavan ilmiön välisestä suhteesta, jolloin tutumpaa ilmiötä havainnoidessa riittää pienemmän aineiston keruu kuin tuntemattomamman ilmiön kohdalla. Laboratoriotutkimuskäyttöön tarkoitettujen reagenssipakkausten käytettävyyttä ja eroavaisuuksia arvioitiin testaamalla kahden eri valmistajan reagenssipakkauksia, sillä kaikkien markkinoilla olevien pakkausten testaus olisi ollut taloudellisesti ja ajankäytöllisesti epäkäytännöllistä, sekä opinnäytetyön varsinaisen aiheen kannalta epärelevanttia. Lisäksi opinnäytetyön tekijällä oli jo ennestään kokemusta kvantitatiivisesta PCR:stä menetelmänä, sekä erilaisista tähän menetelmään pohjautuvista reagenssipakkausista.

SFS-EN ISO 15189 -standardin (2022: 29) ohjeistuksen mukaan tutkimusmenetelmän verifiointia varten laboratoriolla tulee olla olemassa käytäntö, jolla varmistetaan tutkimusmenetelmän toimivuus valmistajan lupaamalla tavalla. Verifikaatioprosessin tulee olla riittävän kattava, jotta laboratorio voi varmistua tulosten kelpoisuudesta kliinisen päätöksenteon tueksi. Kukin organisaatio siis määrittää itse verifiointiprosessinsa laajuuden. Koska tässä työssä ei ollut tarkoitus tehdä varsinaista verifikaatiota, kohdeorganisaation käytänteisiin peilaten menetelmätestauksen näyteotanta (n=20) voidaan arvioida reagenssipakkausten ominaisuuksien ja käytettävyyden havainnoinnin kannalta riittäväksi. Varsinaiseen käyttöönottotestaukseen, johon lukeutuu menetelmän tarkempi herkkyuden ja spesifisyyden määrittäminen, tarvittaisiin laajempi näytejoukko. Erityisesti näyteotannan suppeutta korosti DNA-näytteiden vaihteleva laatu, joka vaikutti laboratorioanalyysien onnistumiseen ja esti samojen testinäytteiden tutkimisen useammassa eri sarjassa. Tämän vuoksi sarjojen välistä toistettavuutta voitiin vertailla vain standardi- ja kontrollinäytteiden avulla.

Menetelmätestaukseen kuuluvassa laboratorioprosessissa ja tulosten analysoinnissa noudatettiin reagenssi- ja laitevalmistajien ohjeita. SFS-EN ISO 15189 -standardin (2022: 31-32) mukaan tutkimuksen sisäisessä laadunvarmistuksessa käytettävien näytteiden valinnassa tulee pyrkiä siihen, että kontrollinäytteet vastaavat mahdollisimman hyvin todellisia potilasnäytteitä. Mikäli sopivaa kontrollimateriaalia ei ole saatavilla, voidaan sisäinen laadunvarmistus toteuttaa myös potilasnäytteiden trendiseurannan tai aiemmin tutkittujen näytteiden uudelleentestaamisen avulla tai vertaamalla tuloksia toisella menetelmällä saatuihin potilasnäytteiden tuloksiin. Tässä työssä tutkimusmenetelmien sisäisenä laadunvarmistuksena käytettiin kontrolleja ja standardeja reagenssipakkausten ohjeiden mukaisesti. Saadut tulokset dokumentoitiin huolellisesti.

6.5 Kehittämisehdotukset

Koska kohdeyksikössä on tulossa ajankohtaiseksi kilpailuttaa muidenkin tutkimusten reagensseja, tämän opinnäytetyön tuloksia voidaan soveltaen hyödyntää myös niissä. Kaikki kriteerit eivät ole sellaisenaan siirrettävissä toisen kilpailutuksen osaksi, mutta kriteeristöä voitaisiin muokata yleisemmälle tasolle, jolloin ne muodostaisivat helposti hyödynnettävän pohjan eri tilanteisiin. Varsinaisten kilpailutuskriteerien lisäksi kohdeorganisaatio voi hyödyntää menetelmätestausta varten koottuja reagenssipakkausten arviointikriteerejä, joita voidaan käyttää erityyppisten tutkimusten käyttöönottotestauksissa.

Tulosten siirrettävyyttä voitaisiin laajentaa esimerkiksi tutkittavaa otoskokoa suurentamalla. Asiantuntijaryhmän kokoa kasvattamalla voitaisiin saada mukaan lisää näkökulmia kriteerien laadintaan, kun taas ottamalla menetelmätestaukseen mukaan lisää reagenssipakkauksia saataisiin nykyistä enemmän dataa esimerkiksi erilaisista laboratoriotutkimusprosesseista ja eri valmistajien tavoista huomioida ekologisuus osana prosesseja, sekä eri pakkausten suorituskyvystä ja tulostasosta.

Mikäli kohdeorganisaation tavoitteena on tulevissa kilpailutuksissa lisätä käytettävyyss-kriteerien painoarvoa nykyisestä, voitaisiin kilpailutusmenettelyjen osana siirtyä käyttämään testiryhmää, joka koekäyttää ja arvioi tarjouskilpailuun osallistuneet reagenssipakkaukset ennen lopullisen valinnan tekoa. Tällöin saataisiin hyödynnettyä aitoa käyttäjäkokemusta, kunhan testihenkilöt edustaisivat kattavasti niitä työntekijöitä, jotka tulevat kilpailutuksessa valittavaa reagenssipakkausta tulevaisuudessa todellisuudessa käyttämään. Kääntöpuolena tässä menetelmässä on käyttäjien subjektiivisten mieltymysten ja aiempien tottumusten korostuminen, minkä vuoksi testauksen osuus kilpailutuksen kokonaispisteistä ei saa kuitenkaan nousta suhteettoman suureksi. Käyttäjättestaus voi muodostua myös melko työlääksi, jos kilpailutukseen osallistuu useita eri reagenssipakkauksia.

Lähteet

3B BlackBio Biotech India Ltd 2021. TRUPCR® MGMT Methylation Detection Kit For detection of MGMT Promoter Methylation. Käyttöohje. Versio 1.0.

Aaltio, Iiris & Puusa, Anu 2020. Mitä laadullisen tutkimuksen arvioinnissa tulisi ottaa huomioon? Teoksessa Puusa, Anu & Juuti, Pauli (toim.). Laadullisen tutkimuksen näkökulmat ja menetelmät. E-kirja. Helsinki: Gaudeamus. Luku 11.

Adams, Grace 2020. A beginner's guide to RT-PCR, qPCR and RT-qPCR. *The Biochemist* 42 (3). 48-53. <<https://portlandpress.com/biochemist/article/42/3/48/225280/A-beginner-s-guide-to-RT-PCR-qPCR-and-RT-qPCR>>. Viitattu 1.3.2023.

Agarwal, Rachna 2014. Quality-Improvement Measures as Effective Ways of Preventing Laboratory Errors. *Laboratory Medicine* 45 (2). e80-e88. <<https://academic.oup.com/labmed/article/45/2/e80/2657940>>. Viitattu 1.3.2023.

Ahokannas, Mervi 2021. Hankinnat laboratoriossa. Esitelmädiat organisaation sisäisestä esityksestä 29.9.2021. HUS Yhtymähallinto, hankinnat.

Alagrund, Katariina & Orpana, Arto K. 2014. Automation of diagnostic genetic testing: Mutation detection by cyclic minisequencing. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 74 (1). 44-52.

Arene ry. Ammattikorkeakoulujen opinnäytetöiden eettiset suositukset. Päivitetty 9.1.2020. <https://www.arene.fi/wp-content/uploads/Raportit/2020/AMMATTIKORKEAKOULUJEN%20OPINN%C3%84YTET%C3%96IDEN%20EETTISET%20SUOSITUKSET%202020.pdf?_t=1578480382>. Viitattu 1.3.2023.

Atchison, Christina & Pristerà, Philippa & Cooper, Emily & Papageorgiou, Vasiliki & Redd, Rozlyn & Piggitt, Maria & Flower, Barnaby & Fontana, Gianluca & Satkunarajah, Sutha & Ashrafian, Hutan & Lawrence-Jones, Anna & Naar, Lenny & Chigwende, Jennifer & Gibbard, Steve & Riley, Steven & Darzi, Ara & Elliott, Paul & Ashby, Deborah & Barclay, Wendy & Cooke, Graham S. & Ward, Helen 2021. Usability and Acceptability of Home-based Self-testing for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies for Population Surveillance. *Clinical Infectious Diseases* 72 (9). e384-e393. <<https://academic.oup.com/cid/article/72/9/e384/5891615>>. Viitattu 1.3.2023.

Bisulfite Conversion. Active Motif. <<https://www.activemotif.com/catalog/695/bisulfite-conversion>>. Viitattu 1.3.2023.

Boxer, Jackie & Weddell, Sarah & Broomhead, David & Hogg, Cameron & Johnson, Sarah 2019. Home pregnancy tests in the hands of the intended user. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry* 40 (6). 645-652. <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15321819.2019.1671861>>. Viitattu 1.3.2023.

Brandes, Alba A. & Franceschi, Enrico & Tosoni, Alicia & Blatt, Valeria & Pession, Annalisa & Tallini, Giovanni & Bertorelle, Roberta & Bartolini, Stefania & Calbucci, Fabio & Andreoli, Alvaro & Frezza, Giampiero & Leonardi, Marco & Spagnoli, Federica & Ermani, Mario 2008. MGMT Promoter Methylation Status Can Predict the Incidence and Outcome of Pseudoprogression After Concomitant Radiochemotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *Journal of Clinical Oncology* 26 (13). 2192-2197. <<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.14.8163>> Viitattu 1.3.2023.

Chauhan, Tushar 2020. Differences between PCR vs qPCR. <<https://geneticeducation.co.in/differences-between-pcr-vs-qpcr/>>. Viitattu 1.3.2023.

Creighton, Julie A. 2020. Comparison of MAST CARBA PAcE and an in-house Carba NP for the detection of carbapenemase producing organisms. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science* 74 (2). 73-75.

Drwiega, Joseph & Chaffin, Carolyn & Hardy, Robert 2016. Adventures in Turnaround Time. *Clinical Laboratory News*. American Association of Clinical Chemistry. Julkaistu 1.6.2016. <<https://www.aacc.org/cln/articles/2016/june/adventures-in-turnaround-time>>. Viitattu 1.3.2023.

Ease of Use. Interaction Design Foundation. <<https://www.interaction-design.org/literature/topics/ease-of-use>>. Viitattu 1.3.2023.

ECA Academy 2017. What are the regulatory Definitions for "Ambient", "Room Temperature" and "Cold Chain"? Julkaistu 2.3.2017. <<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-are-the-regulatory-definitions-for-ambient-room-temperature-and-cold-chain>>. Viitattu 20.1.2023.

EntroGen. MGMT Methylation Detection Kit. Tuotesivu. <<http://entrogen.com/web3/glioblastoma-panel/>>. Viitattu 1.3.2023.

EntroGen, Inc 2021. MGMT Methylation Detection Kit For Real-Time PCR. Käyttöohje. Versio 1.4.

Euroopan komissio 2018. Julkiset hankinnat – ohjeita toimijoille yleisimpien virheiden välttämiseksi Euroopan rakenne- ja investointirahastoista rahoitetuissa hankkeissa. <https://hankintailmoitukset.cdn.prismic.io/hankintailmoitukset/ac8f2619-a977-4e35-8e9c-09c444b134e2_guidance_public_procurement_2018_fi.pdf>. Viitattu 1.3.2023.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2016/679. Annettu 27.4.2016. <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679&from=FI#d1e1360-1-1>>. Viitattu 1.3.2023.

Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EU) 2017/746. Annettu 5.4.2017. <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=FI>>. Viitattu 1.3.2023.

Euroopan parlamentin ja neuvoston päätös 2021/0323(COD). Hyväksytty 25.1.2022. <[https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2021%2F0323\(COD\)](https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=en&reference=2021%2F0323(COD))>. Viitattu 1.3.2023.

Frayle, Helena & Gori, Silvia & Rizzi, Martina & Graziani, Bianca Nives & Vian, Elisa & Rossi, Paolo Giorgi & Del Mistro, Annarosa 2019. HPV testing for cervical cancer screening: technical improvement of laboratory logistics and good clinical performance of the cobas 6800 in comparison to the 4800 system. BMC Women's Health 19 (47). <<https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-019-0743-0>>. Viitattu 24.2.2023.

Grunau, Christoph & Clark, S. J. & Rosenthal, A. 2001. Bisulfite genomic sequencing - systematic investigation of critical experimental parameters. Nucleic Acids Research 29 (13). e65. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC55789/>>. Viitattu 18.2.2023.

Haapasalo, Joonas & Hyartt, Antti & Salmi, Minja & Nordfors, Kristiina & Lahtela, Sirpa-Liisa & Kähkönen, Marketta & Helén, Pauli & Haapasalo, Hannu 2014. Glioomien diagnoosi ja ennuste – molekyyli diagnostiikan mahdollisuudet. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 130 (9). 893-901. <<https://www.duodecimlehti.fi/duo11621>>. Viitattu 1.3.2023.

Hankinnat HUS-kuntayhtymässä 2021. Pysyväisohje 24 2021. Organisaation sisäinen ohje. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri.

Helsingin kaupunki 2015. Tarjousten vertailutaulukko. H119-15 HEL 2015-008542 / Kemian analysaattorin hankinta Helsingin kaupungin työterveyskeskukseen. Julkaistu 24.8.2015. <<https://dev.hel.fi/paatokset/media/att/f3/f3234d03dc1964e234cb903a44597b7c5dc00ed7.pdf>>. Viitattu 1.3.2023.

Hirsjärvi, Sirkka & Remes, Pirkko & Sajavaara, Paula 2013. Tutki ja kirjoita. 18. painos. Helsinki: Tammi.

Histologia. Lääketieteen sanasto. Duodecim Terveyskirjasto. Julkaistu 18.10.2016. <<https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01158/histologia>>. Viitattu 1.3.2023.

HPRA 2020. Guide to Control and Monitoring of Storage and Transportation Temperature Conditions for Medicinal Products and Active Substances. Julkaistu 2.10.2020. <<https://www.hpra.ie/docs/default-source/publications-forms/guidance-documents/ia-g0011-guide-to-control-and-monitoring-of-storage-and-transportation-conditions-v2.pdf>>. Viitattu 20.1.2023.

HUSa. Arvot ja strategia. HUS-yhtymä. <<https://www.hus.fi/tietoa-meista/strategia-ja-vastuullisuus/arvot-ja-strategia>>. Viitattu 1.3.2023.

HUSb. Bioanalyttikoksi tai laboratoriohoitajaksi Diagnostiikkakeskukseen. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. <<https://www.hus.fi/tietoa-meista/ura-husissa/hoitajaksi-husiin/bioanalyttikoksi-tai-laboratoriohoitajaksi>>. Viitattu 4.2.2023.

HUSc. Hankintapalvelut. HUS-yhtymä. <<https://www.hus.fi/ammattilaiselle/hankintapalvelut>>. Viitattu 12.2.2023.

HUSd. Tutkimuksen hankinnat. <<https://www.hus.fi/tutkimus-ja-opetus/tutkijan-ohjeet/tutkimuksen-hankinnat>>. Viitattu 12.3.2023

HUS Logistiikka 2018. EU-hankintailmoitus tarjouspyyntö HUS 221-2018. Allergia-, autoimmuuni- ja hyytymistutkimukset. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin kuntayhtymä. Julkaistu 6.3.2019. <<https://docplayer.fi/208108331-Helsingin-ja-uudenmaan-sairaanhoitopiirin-kuntayhtyma-eu-hankintailmoitus-tarjouspyynto-hus-paivays.html>>. Viitattu 1.3.2023.

Ihmiseen kohdistuvan tutkimuksen eettiset periaatteet ja ihmistieteiden eettinen ennakkoarviointi Suomessa 2019. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan ohje. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisu 3/2019. Helsinki: Tutkimuseettinen neuvottelukunta. <https://tenk.fi/sites/default/files/2021-01/Ihmistieteiden_eettisen_ennakkoarvioinnin_ohje_2020.pdf>. Viitattu 1.3.2023.

Jing, Min & Bond, Raymond & Robertson, Louise J. & Moore, Julie & Kowalczyk, Amanda & Price, Ruth & Burns, William & Nesbit, M. Andrew & McLaughlin, James & Moore, Tara 2021. User experience analysis of AbC-19 Rapid Test via lateral flow immunoassays for self-administrated SARS-CoV-2 antibody testing. Scientific Reports 11. 14026. Julkaistu 7.7.2021. <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-93262-0>>. Viitattu 1.3.2023.

Julkiset hankinnat. Työ- ja elinkeinoministeriö. <<https://tem.fi/julkiset-hankinnat>>. Viitattu 1.3.2023.

Juuti, Pauli & Puusa, Anu 2020. Laadullisen tutkimuksen luotettavuus. Teoksessa Puusa, Anu & Juuti, Pauli (toim.). Laadullisen tutkimuksen näkökulmat ja menetelmät. E-kirja. Helsinki: Gaudeamus. Luku V.

Kananen, Jorma 2012. Kehittämistutkimus opinnäytetyönä. Kehittämistutkimuksen kirjoittamisen käytännön opas. Jyväskylän ammattikorkeakoulun julkaisuja 134. Jyväskylä: Jyväskylän ammattikorkeakoulu.

Kankkunen, Päivi & Vehviläinen-Julkunen, Katri 2017. Tutkimus hoitotieteessä. E-kirja. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Kuuttiniemi, Kirsi & Lehtomäki, Liisa 2017. Valtion hankintakäsikirja 2017. Valtiovarainministeriön julkaisuja 29/2017. Helsinki: Valtiovarainministeriö.

Kytölä, Soili 2022. Prosessivastaava. HUS Diagnostiikkakeskus Genetiikan laboratorio. Helsinki. Suullinen tiedonanto 4.2.2022.

Laki eräistä EU-direktiiveissä säädetyistä lääkinnällisistä laitteista 629/2010. Annettu Helsingissä 24.6.2010. <<https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2010/20100629>>. Viitattu 1.3.2023.

Laki julkisista hankinnoista ja käyttöoikeussopimuksista 1397/2016. Annettu Helsingissä 29.12.2016. <<https://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2016/20161397>>. Viitattu 19.1.2023.

Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 488/1999. Annettu Helsingissä 9.4.1999. <<https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1999/19990488>>. Viitattu 1.3.2023.

La Starza, Roberta & Pierini, Tiziana & Metro, Giulio 2019. MGMT promoter methylation in glioma: ESMO biomarker factsheet. <<https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/mgmt-promoter-methylation-in-glioma>>. Viitattu 1.3.2023.

Ludyga, Natalie & Grünwald, Barbara & Azimzadeh, Omid & Englert, Sonja & Höfler, Heinz & Tapio, Soile & Aubele, Michaela 2012. Nucleic acids from long-term preserved FFPE tissues are suitable for downstream analyses. *Virchows Arch* 460 (2). 131-140.

Majam, Mohammed & Mazzola, Laura & Rhagnath, Naleni & Lalla-Edward, Samanta T. & Mahomed, Raees & Venter, Willem Daniel Francois & Fischer, Alex Emilio 2020. Usability assessment of seven HIV self-test devices conducted with lay-users in Johannesburg, South Africa. *PLoS ONE* 15 (1). e0227198. <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0227198>>. Viitattu 1.3.2023.

Meaning of performance in English. Cambridge Dictionary. <<https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/performance>>. Viitattu 1.3.2023.

Merck. CpG WIZ™ MGMT - Methylation specific PCR assay. Tuotesivu. <<https://www.sigmaaldrich.com/FI/en/product/mm/s7803>>. Viitattu 1.3.2023.

MGMT. NCBI National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Päivitetty 5.1.2022. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4255>>. Viitattu 1.3.2023.

Molecular genetics. Dictionary. Biology Online. Päivitetty 12.5.2021. <<https://www.biologyonline.com/dictionary/molecular-genetics>>. Viitattu 1.3.2023.

Muutoksenhaku. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. Organisaation sisäinen hankintaohje.

National Cancer Institution. What Is Cancer? Päivitetty 11.10.2021. <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>. Viitattu 4.2.2023.

Ndlovu, Zibusiso & Massaquoi, Lamin & Bangwen, Ndim Eugene & Batumba, John N. & Bora, Rachelle U. & Mbuaya, Joelle & Nzadi, Roger & Ntabugi, Nadine & Kisaka, Patrick & Manciya, Gisele & Moudashirou, Ramzia & Pangani, Harry & Mangochi, Patrick & Makoko, Roberta & Van Laeken, David & Kwitonda, Claude & Ronoh, Yuster & Kuwenyi, Kuziwa & Ortuno, Reinaldo & Mangwanya, Douglas & Zvidzai, Edmore & Mupepe, Tapiwa & Zinyowera, Sekesai & Fajardo, Emmanuel & Ellman, Tom 2020. Di-

agnostic performance and usability of the VISITECT CD4 semi-quantitative test for advanced HIV disease screening. PLoS ONE 15 (4). e0230453. <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230453>>. Viitattu 1.3.2023.

NeoGenomics. MGMT Promoter Methylation Analysis. Tuotesivu. <<https://neogenomics.com/test-menu/mgmt-promoter-methylation-analysis>>. Viitattu 1.3.2023.

Nielsen, Jakob 2012. Usability 101: Introduction to Usability. Nielsen Norman Group. Artikkel. Julkaistu 3.1.2012. <<https://www.nngroup.com/articles/usability-101-introduction-to-usability/>>. Viitattu 1.3.2023.

Ojasalo, Katri & Moilanen, Teemu & Ritalahti, Jarmo 2015. Kehittämistyön menetelmät – Uudenaista osaamista liiketoimintaan. 3.-4. painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Page, Matthew J & McKenzie, Joanne E & Bossuyt, Patrick M & Boutron, Isabelle & Hoffmann, Tammy C & Mulrow, Cynthia D & Shamseer, Larissa & Tetzlaff, Jennifer M & Akl, Elie A & Brennan, Sue E & Chou, Roger & Glanville, Julie & Grimshaw, Jeremy M & Hróbjartsson, Asbjörn & Lalu, Manoj M & Li, Tianjing & Loder, Elizabeth W & Mayo-Wilson, Evan & McDonald, Steve & McGuinness, Luke A & Stewart, Lesley A & Thomas, James & Tricco, Andrea C & Welch, Vivian A & Whiting, Penny & Moher, David 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 372: 71. 1-9. <<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>>. Viitattu 1.3.2023.

Paetau, Anders 2011. Gliomien molekyylipatologia. Focus Oncologiae. Syöpäsäätiön julkaisusarja 12. Helsinki: Syöpäsäätiö. 16-20. <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/frantic/syopa-jarjestot/FocusO2011_verkko.pdf>. Viitattu 1.3.2023.

Patologia. Lääketieteen sanasto. Duodecim Terveyskirjasto. Julkaistu 18.10.2016. <<https://www.terveyskirjasto.fi/ltt02523/patologia>>. Viitattu 1.3.2023.

Peck, Roger B. & Lim, Jeanette M. & van Rooyen, Heidi & Mukoma, Wanjiru & Chepuka, Lignet & Bansil, Pooja & Knight, Lucia C & Muturi, Nelly & Chirwa, Ellen & Lee, Arthur M. & Wellhausen, Jeff D. & Tulloch, Olivia & Taegtmeier, Miriam 2014. What Should the Ideal HIV Self-Test Look Like? A Usability Study of Test Prototypes in Unsupervised HIV Self-Testing in Kenya, Malawi, and South Africa. AIDS and Behavior 18 (4). 422-432. <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10461-014-0818-8>>. Viitattu 1.3.2023.

Peltomäki, Päivi & Paunio, Tiina 2016a. Epigeneettiset säätelyjärjestelmät. Teoksessa Aittomäki, Kristiina & Ignatius, Jaakko & Moilanen, Jukka & Perola, Markus (toim.). Lääketieteellinen genetiikka. E-kirja. Helsinki: Duodecim.

Peltomäki, Päivi & Paunio, Tiina 2016b. Laboratoriomenetelmiä, joilla epigeneettisiä muutoksia voidaan havaita ja tutkia. Teoksessa Aittomäki, Kristiina & Ignatius, Jaakko & Moilanen, Jukka & Perola, Markus (toim.). Lääketieteellinen genetiikka. E-kirja. Helsinki: Duodecim.

Pienhankinnat (alle 60 000 €). Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. Organisaation sisäinen hankintaohje.

Purkapile, Ron 2018. Time is Money: Calculating Labor Costs in the Laboratory. *Clinical Leadership & Management Review* 7 (2). <<https://www.medlabmag.com/article/1472>>. Viitattu 24.2.2023.

SFS-EN ISO 15189:2022. Medical Laboratories. Requirements for quality and competence. Suomen Standardoimisliitto. Vahvistettu 23.12.2022.

Thust, Stefanie C. & van den Bent, Martin J. & Smits, Marion 2018. Pseudoprogession of brain tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 48 (3). 571-589. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175399/#>>. Viitattu 1.3.2023.

TRUPCR. TRUPCR® MGMT Methylation Detection Kit. Tuotesivu. <<https://3bblackbio.com/trupcr-oncology-mgmt-methylation-detection-kit.html>>. Viitattu 1.3.2023.

Tsai, Eline R. & Tintu, Andrei N. & Demirtas, Derya & Boucherie, Richard J. & de Jonge, Robert & de Rijke, Yolanda B. 2019. A critical review of laboratory performance indicators. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 56 (7). 458-471. <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2019.1641789>>. Viitattu 24.2.2023.

Ts-MGMTmet. MGMT-geenin promoottorialueen metylaatiotutkimus, kudoksenäytteestä. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri. Tutkimusohjekirja. Päivitetty 28.11.2017. <<https://huslab.fi/ohjekirja/20995.html>>. Viitattu 1.3.2023.

Usability. Interaction Design Foundation. <<https://www.interaction-design.org/literature/topics/usability>>. Viitattu 1.3.2023.

Vilka, Hanna 2007. Tutki ja mittaa – Määrällisen tutkimuksen perusteet. E-kirja. Helsinki: Tammi. <https://trepo.tuni.fi/bitstream/handle/10024/98723/Tutki-ja-mittaa_2007.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Viitattu 1.3.2023.

Vuosiyhteenveto 2022. HUS Diagnostiikkakeskus, Genetiikan laboratorio. Helsinki.

What is Real-Time PCR (qPCR)? Bio-Rad Laboratories, Inc. <<https://www.bio-rad.com/en-fi/applications-technologies/what-real-time-pcr-qpcr?ID=LUSO4W8UU>>. Viitattu 13.2.2022.

WHOa. Round 7: HarT checklist: best practices labeling & IFU. World Health Organization. Dokumentin liite. <<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/round-7-malaria-rdt-checklist-best-practices-labelling-IFU.pdf?ua=1>>. Viitattu 28.2.2022.

WHOb. Round 7: Annex (AID) - HarT checklist. World Health Organization. Dokumentin liite. <<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/round-7-malaria-rdt-annex-aid-labeling-IFU.pdf?ua=1>>. Viitattu 28.2.2022.

WHO 2008. Laboratory-based evaluation of 19 commercially available rapid diagnostic tests for tuberculosis. World Health Organization. Diagnostics Evaluation Series No. 2. <<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/52262/retrieve>>. Viitattu 1.3.2023.

WHO & FIND & CDC 2018. Methods manual for product testing of malaria rapid diagnostic tests. World Health Organization, Foundation for Innovative New Diagnostics ja National Center for Global Health, Division of Malaria and Parasitic Diseases, United States Centers for Disease Control and Prevention. Versio 7. <<https://www.who.int/malaria/publications/rdt-method-manual-product-testing.pdf?ua=1>>. Viitattu 28.2.2022.

Ympäristöosaava. Jätteet ja jätehuolto. Suomen ympäristöopisto SYKLI. <<https://www.ymparistoosaava.fi/sosiaali-ja-terveysala/index.php?k=22657>>. Viitattu 12.2.2023.

Yusoff, Muhamad Saiful Bahri 2019. ABC of Content Validation and Content Validity Index Calculation. Education in Medicine Journal 11 (2). 49-54. <https://eduimed.usm.my/EIMJ20191102/EIMJ20191102_06.pdf>. Viitattu 1.3.2023.

Zymo Research 2021. EZ DNA Methylation™ Kit. Käyttöohje. Versio 1.2.7.

Alustava arviointilomake

MGMTmet-tutkimuksen qPCR-reagenssipakkausten arviointilomake			
Arvioija:			
Arviointipäivämäärä:			
Arvioitava reagenssipakkaus:			
Ominaisuus	Kyllä	Ei	Kommetti
Pakkauksen tekstit on tulostettu vedenkestävästi			
Pakkauksessa käytetyt symbolit ovat kansainvälisiä			
Pakkauksen tekstit on kirjoitettu lukukelpoisella fontilla			
Pakkaukseen merkitty tuotenimi riittää tuotteen tunnistamiseen			
Pakkauksesta löytyvät seuraavat tuotetiedot:			
• tuotenimi ja -koodi			
• testien määrä pakkauksessa			
• in vitro -merkintä			
• valmistajan nimi ja yhteystiedot			
• lot-numero			
• viimeinen käyttöpäivä			
• säilytysolosuhteet			
• varoitukset			
Pakkaus sisältää kaikki testin tekemiseen tarvittavat reagenssit			
Reagenssiputkissa ja -pulloista löytyvät seuraavat tuotetiedot:			
• tuotenimi ja -koodi			
• reagenssin määrä			
• lot-numero			
• säilytysolosuhteet			
• viimeinen käyttöpäivä			

• varoitukset			
Käyttöohje sisältyy reagenssipakkaukseen			
Käyttöohje on saatavilla suomeksi			
Käyttöohje on saatavilla englanniksi			
Käyttöohjeen tekstit on kirjoitettu lukukelpoisella fontilla			
Käyttöohjeen tärkeät kohdat on korostettu			
Käyttöohjeen kieli on helppotajuista			
Varoitukset on merkitty selkeästi			
Käyttöohjeen kuvat ovat selkeitä			
Käyttöohjeesta löytyvät seuraavat tuotetiedot:			
• tuotenimi ja -koodi			
• käyttöohjeen versio ja julkaisupäivämäärä			
• testien määrä pakkauksessa			
• tuotteen käyttötarkoitus			
• tuotteen toimintaperiaate			
• kuvaus pakkaukseen sisältyvistä reagensseista			
• käyttäjän osaamisvaatimukset			
• käytettävä näytemateriaali			
Käyttöohjeessa kehoitetaan lukemaan ohjeet ennen käyttöä ja noudattamaan bioturvallisuusvaroitusta työskentelyn aikana			
Käyttöohjeesta löytyy IVD-merkintä ja -hyväksyntä			
Käyttöohjeessa on ohjeistettu selkeästi eri työvaiheet:			
• näytteiden esikäsittely			
• varsinaisen tutkimuksen suoritus			
• tulosten analysointi ja tulkinta			

Käyttöohjeessa on ohjeistettu kontrollien ja standardien käyttö (sisäinen laadunvarmistus)			
Jos reagenssipakkaus ei sisällä kaikkia tutkimuksen teossa tarvittavia välineitä ja reagensseja, käyttöohje sisältää listan lisäksi tarvittavista välineistä ja reagensseista			
Käyttöohjeessa on kerrottu reagenssipakkauksen käytön rajoituksista			
Käyttöohjeessa on ilmoitettu valmistajan tutkimukselle määrittämä herkkyys			
Käyttöohjeessa on ilmoitettu valmistajan tutkimukselle määrittämä spesifisyys			

Ominaisuus	Määrä	Kommentti
Läpimenoaika		
<ul style="list-style-type: none"> tutkimuksen kokonaisläpimenoaika tunteina 		
<ul style="list-style-type: none"> bisulfiittireaktion kesto tunteina 		
<ul style="list-style-type: none"> PCR-reaktion kesto tunteina 		
<ul style="list-style-type: none"> inkubaatioiden kesto tunteina 		
<ul style="list-style-type: none"> tulosten analysoinnin kesto tunteina 		
Yhden sarjan maksiminäytemäärä		
Työvaiheiden määrä		
<ul style="list-style-type: none"> näytteiden esivalmistelu 		
<ul style="list-style-type: none"> bisulfiittireaktio 		
<ul style="list-style-type: none"> PCR-reaktio 		
<ul style="list-style-type: none"> tulosten analysointi 		

• yhteensä		
Jätteen määrä		
• pipetinkärkien kulutus/näyte		
• Eppendorf-putkien kulutus/näyte		
• PCR-levyjen kulutus/sarja		

Ominaisuus	Vastaus/arvio	Kommentti
Rajoitukset reagenssien säilyvyydelle pakkauksen avaamisen jälkeen		
Helppous		
• testin käytännön suoritus		
• tarvikkeiden ja reagenssien käyttö		
• tulosten tulkinta		
Muita ominaisuuksia		
Reagenssien hinta/näyte		
Koko tutkimuksen hinta/näyte		
Testauksen aikana havaitut poikkeamat		
Laboratorion resurssien tehokas käyttö		
Testin herkkyys (vertailu nykyisen menetelmän tuloksiin)		
Testin spesifisyys (vertailu nykyisen menetelmän tuloksiin)		
Tulosten toistettavuus sarjojen välillä		

Haastattelurunko

Tutkimuksen kuvaus

Haastattelun tarkoituksena on arvioida ja parantaa opinnäytetyössä käytettävää arviointilomaketta, jota käytetään MGMTmet-tutkimuksen tekemiseen tarkoitettujen kaupallisten reagenssipakkausten menetelmävertailussa. Menetelmävertailu on osa YAMK-opinnäytetyötä, jonka lopputuloksena tuotetaan kriteereitä reagenssikilpailutusta varten. Haastattelun yhteydessä ei kerätä osallistujien henkilötietoja.

Esivalmistelut

Haastateltaville toimitetaan ennen haastattelua tutkittavan informointilomake (liite 3) ja suostumuslomake (liite 4), sekä alustava arviointilomake (liite 1). Haastateltavia pyydetään tutustumaan etukäteen kaikkiin dokumentteihin.

Haastattelun aluksi osallistujia pyydetään allekirjoittamaan suostumuslomake.

Haastattelun osa 1, kriteerien tärkeyden arviointi

Keskustellaan arviointilomakkeen alakohdista (vertailukriteerit) ja pyydetään haastateltavia pisteyttämään ne neliportaisella asteikolla:

1 = ei lainkaan tärkeä ominaisuus

2 = hiukan tärkeä ominaisuus

3 = melko tärkeä ominaisuus

4 = hyvin tärkeä ominaisuus

Haastattelun osa 2, kriteerien täydentäminen

Pyydetään osallistujia lisäämään arviointilomakkeen listaan oman kokemuksensa mukaan tärkeitä kriteereitä, jotka vielä puuttuvat listalta. Keskustellaan niistä tarvittaessa.

Tutkittavan informointilomake

Tutkimuksen nimi

Kvantitatiivisten PCR -menetelmien kilpailutuskriteerien muodostaminen MGMT-geenin promoottorialueen metylaatioasteen tutkimiseen.

Pyyntö osallistua tutkimukseen

Teitä pyydetään mukaan tutkimukseen, jossa tutkitaan kilpailutuskriteerien muodostamista kaupallisten reagenssipakkausten kilpailutusta varten. Olemme arvioineet, että sovellutte tutkimukseen, koska teillä on kokemusta HUSLAB:in genetiikan laboratorion työskentelytavoista ja tutkimusprosesseista. Tämä tiedote kuvaa tutkimusta ja teidän osuuttanne siinä. Perehdyttyänne tähän tiedotteeseen teille järjestetään mahdollisuus esittää kysymyksiä tutkimuksesta, jonka jälkeen teiltä pyydetään suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

Vapaaehtoisuus

Tutkimukseen osallistuminen on täysin vapaaehtoista. Kieltäytyminen ei vaikuta asemaanne HUSLAB:in genetiikan laboratorion työntekijänä.

Voitte myös keskeyttää tutkimuksen koska tahansa syytä ilmoittamatta. Mikäli keskeytätte tutkimuksen tai peruutatte suostumuksen, teistä kerättyjä tietoja ei käytetä osana tutkimusaineistoa.

Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tuottaa HUSLAB:in genetiikan laboratorion käyttöön tietoa reagenssikilpailutuksessa käytettävistä kriteereistä.

Tutkimuksen toteuttajat

Tutkimuksen toimeksiantaja on HUSLAB:in genetiikan laboratorio. Tutkimus toteutetaan Metropolia Ammattikorkeakoulun YAMK-opinnäytetyönä.

Tutkimusmenetelmät ja toimenpiteet

Tutkimuksen osallistujalta pyydetään osallistumista ryhmä- tai yksilöhaastatteluun erikseen sovittavana ajankohtana joko HUSLAB-talon tiloissa tai etäyhteydellä. Tutkimushaastatteluun osallistuminen kestää noin yhden tunnin. Haastattelu dokumentoidaan äänitallenteeksi.

Kustannukset ja niiden korvaaminen

Tutkimukseen osallistuminen ei maksa teille mitään. Osallistumisesta ei myöskään makseta erillistä korvausta. Tutkimushaastattelu toteutetaan työajalla.

Tutkimustuloksista tiedottaminen

Tutkimustulokset julkaistaan osana YAMK-opinnäytetyötä Theseus-tietokannassa.

Mitä tutkimusaineistolle tapahtuu tutkimuksen päätyttyä?

Tutkimuksen päätyttyä haastattelussa kerätty tutkimusaineisto arkistoidaan sähköisesti HUSLAB:in genetiikan laboratorion verkkolevylle reagenssikilpailutusaineistojen osana. Tutkimushaastattelun äänitallennetta ei arkistoida vaan se hävitetään asianmukaisesti.

Tutkimuksen päättyminen

Myös tutkimuksen suorittaja voi keskeyttää tutkimuksen, jos opinnäytetyötä ei saateta-kaan loppuun saakka tai sen aihe tai rajaus muuttuu merkittävästi kesken opinnäyte-työprosessin.

Lisätiedot

Pyydämme teitä tarvittaessa esittämään tutkimukseen liittyviä kysymyksiä tutkijalle/tutkimuksesta vastaavalle henkilölle.

Tutkijoiden yhteystiedot

Tutkija / opinnäytetyöntekijä

Nimi: Essi Haltia-Leväniemi

Puh. +358400582414

Sähköposti: essi.haltia@metropolia.fi

Tutkimuksesta vastaa / opinnäytetyön ohjaaja

Titteli: Yliopettaja

Nimi: Mari Virtanen

Metropolia Ammattikorkeakoulu Oy / BiRaYa -tiimi

Puh. +358406705156

Sähköposti: mari.virtanen@metropolia.fi

Tutkimuksen tietosuojaseloste: Henkilötietojen käsittely tutkimuksessa

Tässä tutkimuksessa käsitellään teitä koskevia henkilötietoja voimassa olevan tietosuojalainsäädännön (EU:n yleinen tietosuoja-astus, 679/2016, ja voimassa oleva kansallinen lainsäädäntö) mukaisesti. Seuraavassa kuvataan henkilötietojen käsittelyyn liittyvät asiat.

Tutkimuksen rekisterinpitäjä

Tässä tutkimuksessa henkilötietojen rekisterinpitäjä on:

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Toimeksiantaja

Toimeksiantajan nimi:

Muu yhteistyötaho

Yhteistyötahon nimi:

Opinnäytetyöntekijä

Yhteisrekisterinpitäjien vastuut

1. Henkilötietojen käsittelystä niiden koko elinkaaren ajan vastaa opinnäytetyön tekijä.
2. Henkilötietojen käsittelyssä käytettävän ohjelmiston valitsee ja sen tietoturvasta huolehtii Metropolia Ammattikorkeakoulu. Metropolia Ammattikorkeakoulu huolehtii myös opinnäytetyön tekijän käyttöön tarjoamansa verkkolevyn (äänitallenteen tallennuspaikka) tietoturvasta.
3. Rekisteröidyn oikeuksien toteuttamisesta vastaa opinnäytetyön tekijä.
4. Rekisteröidyn informoinnista vastaa opinnäytetyön tekijä.

Voitte kysyä lisätietoja henkilötietojenne käsittelystä rekisteripitäjän yhteyshenkilöltä

Rekisterinpitäjän yhteyshenkilön nimi: Essi Haltia-Leväniemi / Mari Virtanen

Organisaatio: Metropolia Ammattikorkeakoulu

Puh. +358400582414 / +358406705156

Sähköposti: essi.haltia@metropolia.fi / mari.virtanen@metropolia.fi

Tutkimuksessa teistä kerätään seuraavia henkilötietoja

Tutkimuksessa kerättävä henkilötieto on haastateltavan ääni.

Teillä ei ole sopimukseen tai lakisääteiseen tehtävään perustuvaa velvollisuutta toimittaa henkilötietoja vaan osallistuminen on täysin vapaaehtoista.

Tutkimuksessa kerätään henkilötietojanne myös seuraavista lähteistä

Tutkimuksessa ei kerätä henkilötietojanne muista lähteistä.

Henkilötietojenne suojausperiaatteet

Henkilötietojen keräämiseen käytetään ZOOM-verkkokokoustyövälinettä, jolla haastattelut tallennetaan. Ohjelma mahdollistaa aineiston tallentamisen paikallisesti, jolloin se voidaan tallentaa tietoturvallisesti Metropolia Ammattikorkeakoulun tarjoamalle verkkolevylle, jolle vain opinnäytetyön tekijällä on pääsy käyttäjätunnuksella ja salasanalla.

Henkilötietojenne käsittelyn tarkoitus

Henkilötietojenne käsittelyn tarkoitus on dokumentoida tutkimushaastattelut litterointia ja tulosten jatkokäsittelyä varten.

Henkilötietojenne käsittelyperuste

Suostumus

Tutkimuksen kestoaja (henkilötietojenne käsittelyaika)

Tutkimus kestää syyskuusta 2022 huhtikuuhun 2023.

Mitä henkilötiedoillenne tapahtuu tutkimuksen päätyttyä?

Tutkimuksen päättymisen jälkeen henkilötiedot hävitetään.

Tietojen luovuttaminen tutkimusrekisteristä

Tietoja ei luovuteta tutkimusryhmän ulkopuolelle.

Henkilötietojenne mahdollinen siirto EU:n tai ETA-alueen ulkopuolelle

Tietojanne ei siirretä/siirretään EU:n tai ETA-alueen ulkopuolelle.

Rekisteröitynä teillä on oikeus

Koska henkilötietojanne käsitellään tässä tutkimuksessa, niin olette rekisteröity tutkimuksen aikana muodostuvassa henkilörekisterissä. Rekisteröitynä teillä on oikeus:

- saada informaatiota henkilötietojen käsittelystä
- tarkastaa itseänne koskevat tiedot
- oikaista tietojanne
- poistaa tietonne (esim. jos peruutatte antamanne suostumuksen)
- peruuttaa antamanne henkilötietojen käsittelyä koskeva suostumus
- rajoittaa tietojenne käsittelyä
- rekisterinpitäjän ilmoitusvelvollisuus henkilötietojen oikaisusta, poistosta tai käsittelyn rajoittamisesta
- siirtää tietonne järjestelmästä toiseen

- sallia automaattinen päätöksenteko nimenomaisella suostumuksella
- tehdä valitus tietosuojavaltuutetun toimistoon, jos katsotte, että henkilötietojanne on käsitelty tietosuojalainsäädännön vastaisesti

Jos henkilötietojen käsittely tutkimuksessa ei edellytä rekisteröidyn tunnistamista ilman lisätietoja eikä rekisterinpitäjä pysty tunnistamaan rekisteröityä, niin oikeutta tietojen tarkastamiseen, oikaisuun, poistoon, käsittelyn rajoittamiseen, ilmoitusvelvollisuuteen ja siirtämiseen ei sovelleta.

Voitte käyttää oikeuksianne ottamalla yhteyttä rekisterinpitäjään.

Tutkimuksessa kerättyjä henkilötietoja ei käytetä profilointiin tai automaattiseen päätöksentekoon

Henkilötietojen käsittely aineistoa analysoitaessa ja tutkimuksen tuloksia raportoidaessa

Teistä kerättyä tietoa ja tutkimusaineistoa käsitellään luottamuksellisesti lainsäädännön edellyttämällä tavalla. Yksittäisille tutkittavalle annetaan tunnuskoodi ja häntä koskevat tiedot säilytetään koodattuina tutkimusaineistossa. Aineisto analysoidaan koodattuna ja tulokset raportoidaan ryhmätasolla, jolloin yksittäinen henkilö ei ole tunnistettavissa ilman koodiavainta. Koodiavainta, jonka avulla yksittäisen tutkittavan tiedot ja tulokset voidaan tunnistaa, säilyttää opinnäytetyön tekijä tutkimuksen teon ajan, eikä tietoja anneta tutkimuksen ulkopuolisille henkilöille. Lopulliset tutkimustulokset raportoidaan ryhmätasolla eikä yksittäisten tutkittavien tunnistaminen ole mahdollista.

Tutkimusaineistoa ja tutkimuksen yhteydessä kerättyjä näytteitä säilytetään opinnäytetyön tekijän käytössä olevalla Metropolia Ammattikorkeakoulun verkkolevyllä tutkimuksen toteutuksen ajan, jonka jälkeen ne hävitetään asianmukaisesti.

Suostumuslomake

Tutkimuksen nimi: Kvantitatiivisten PCR -menetelmien kilpailutusstandardien muodostaminen MGMT-geenin promoottorialueen metylaatioasteen tutkimiseen.

Tutkimuksen toteuttaja: Metropolia Ammattikorkeakoulu Oy, Essi Haltia-Leväniemi, +358400582414, essi.haltia@metropolia.fi. Vastaava ohjaaja Mari Virtanen, +358406705156, mari.virtanen@metropolia.fi.

Minua _____ on pyydetty osallistumaan yllämainittuun tutkimukseen, jonka tarkoituksena on tuottaa HUSLAB:in genetiikan laboratorion käyttöön tietoa reagenssikilpailutuksessa käytettävistä kriteereistä.

Olen saanut tutkimustiedotteen ja ymmärtänyt sen. Tiedotteesta olen saanut riittävän selvityksen tutkimuksesta, sen tarkoituksesta ja toteutuksesta, oikeuksistani sekä tutkimuksen mahdollisesti liittyvistä hyödyistä ja riskeistä. Minulla on ollut mahdollisuus esittää kysymyksiä ja olen saanut riittävän vastauksen kaikkiin tutkimusta koskeviin kysymyksiini.

Olen saanut tiedot tutkimukseen mahdollisesti liittyvästä henkilötietojen keräämisestä, käsittelystä ja luovuttamisesta.

Minua ei ole painostettu eikä houkuteltu osallistumaan tutkimukseen.

Minulla on ollut riittävästi aikaa harkita osallistumistani tutkimukseen.

Ymmärrän, että osallistumiseni on vapaaehtoista ja että voin peruuttaa tämän suostumukseni koska tahansa syytä ilmoittamatta. Mikäli keskeytän tutkimuksen tai peruutan suostumukseni, minusta kerättyjä tietoja ja näytteitä ei käytetä osana tutkimusaineistoa.

Allekirjoituksellani vahvistan osallistumiseni tähän tutkimukseen.

Jos tutkimukseen liittyvien henkilötietojen käsittelyperusteena on suostumus, vahvistan allekirjoituksellani suostumukseni myös henkilötietojeni käsittelyyn.

Minulla on oikeus peruuttaa suostumukseni tietosuojaselosteessa kuvatulla tavalla.

Allekirjoitus:

Nimenselvennys:

Alkuperäinen allekirjoitettu tutkittavan suostumus sekä kopio tutkimustiedotteesta liitteineen jäävät tutkijan arkistoon. Tutkimustiedote liitteineen ja kopio allekirjoitetusta suostumuksesta annetaan tutkittavalle.

Suostumuksen vastaanottaja:

Allekirjoitus:

Nimenselvennys:

Tiedonhaun tulokset

Systemaattisen tiedonhaun tuloksia on esitetty alla olevissa taulukoissa 3-7.

Taulukko 2. CINAHL-haut 12.1.-2.3.2022.

Hakusana	Hakutuloksia (kpl)
MGMT	81
MGMT AND glioblastoma	57
MGMT AND quantitative pcr	2
quantitative pcr	792
quantitative pcr AND method	489
cyclic minisequencing (Full Text -rajaus)	0
cyclic minisequencing (ei Full Text -rajausta)	1
qpcr uses	7
qpcr AND use	96
comparison of laboratory methods	10
procedure AND comparison	1 935
protocol suitability	5
method AND comparison	18 071
test AND comparison	12 247
qpcr AND comparison or comparative or compare	90
analytical phase	55
pilot AND testing AND reagent	5
pilot AND testing AND kit	18
pilot AND testing AND laboratory	53
turnaround time	385
turnaround time AND patient	156
laboratory AND efficiency	402
laboratory AND efficiency AND optimization	11

laboratory AND efficiency AND management	88
laboratory AND resources AND utilization	109

Taulukko 3. Google Scholar -haut 13.2.-1.3.2022.

Hakusana	Hakutuloksia (kpl)
qpcr uses	133 000
laboratory protocol comparison criteria	3 770 000
user experience laboratory	3 680 000
measuring resource utilization in laboratory	778 000

Taulukko 4. PubMed-haut 13.1.-2.3.2022.

Hakusana	Hakutuloksia (kpl)
pseudoprogession AND glioblastoma	161
qpcr uses	520
method comparison	243 221
reagent AND comparison	11 385

Taulukko 5. Science Direct -haut 20.1.-1.3.2022.

Hakusana	Hakutuloksia (kpl)
solid phase	2 362 668
solid phase DNA minisequencing	207
pseudoprogession	1 603
qpcr	156 468
qpcr uses	156 468
management AND laboratory	961 340

Taulukko 6. Taylor & Francis Online -haut 22.2.2022.

Hakusana	Hakutuloksia (kpl)
qpcr AND comparison	25 751
qpcr AND use	26 882

Salattu liite, tulokset

Opinnäytetyön tarkemmat tulokset ja niiden käsittely sekä viittaukset opinnäytetyön kohdeyksikön omiin hankintaohjeisiin on salattu. Syynä salaukselle on opinnäytetyön kohdeyksikön edelläkävijyys julkisten hankintojen kilpailutuksessa, jolloin opinnäytetyön tulosten julkistaminen tuottaisi taloudellista etua kilpaileville organisaatioille, sekä parantaisi niiden kilpailuasemaa kohdeyksikköön verrattuna.