



Ronja Johansson ja Heidi Kullberg

Sysmex CS-2500-hyytymis- tutkimusanalysaattorin verifiointi

TT-, INR- ja FiDD-tutkimukset

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

11.5.2024

Tiivistelmä

Tekijä(t):	Ronja Johansson, Heidi Kullberg
Otsikko:	Sysmex CS-2500-hyytymistutkimusanalysointilaitteen verifiointi
Sivumäärä:	48 sivua + 2 liitettä
Aika:	11.5.2024
Tutkinto:	Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto
Tutkinto-ohjelma:	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Ohjaaja(t):	Lehtori Heidi Malava

Kliinisessä laboratoriossa verifiointi on keskeinen työkalu. Laboratorio suorittaa analysointilaitteille verifiointin eli todentaa, että laboratorion laite antaa sen käyttötarkoitukseen aiottuja tuloksia. Verifiointi suoritetaan, kun menetelmä on jo muualla validoitu ja kun laboratoriossa aiemmin validoituun menetelmään tehdään muutoksia. Verifiointiprosessissa testattavan analysointilaitteen tuloksia verrataan joko referenssilaitteeseen tai näytteisiin, joilla on määritetty taso tai arvo. Toisin sanoen verifiointi on prosessi, jolla määritetään suorituskyvyn ominaisuudet ennen kuin menetelmä otetaan potilaskäyttöön.

HUS Diagnostiikkakeskus hankki laboratorioillensa uudet hyytymistutkimusanalysointilaitteet syksystä 2023 lähtien. Porvoon sairaalan laboratorioon analysointilaitteet saapui helmikuussa 2024 ja verifiointi suoritettiin kvantitatiivisena tutkimuksena maaliskuussa 2024. Meilahden automaatiolaboratoriosta saapuneet potilaspoolinäytteet analysoitiin kerran ja kontrolliliuoksia analysoitiin yhdentoista päivän ajan. Sekä potilaspoolinäytteiden että kontrolliliuoksien tuloksia verrattiin Meilahden laboratoriossa sijaitsevaan referenssilaitteeseen antamiin tuloksiin ja tavoitteisiin.

Potilaspoolinäytteiden tuloksia verrattaessa hyödynnettiin Bland Altman ja Passing-Bablok kaavioita. Kontrolliliuoksien tuloksia verrattaessa hyödynnettiin Levey-Jennings kaaviota. HUS Diagnostiikkakeskuksen verifiointisuunnitelmassa kontrollien parametreinä oli sarjojen sisäisten sekä sarjojen välisten tulosten vertailua.

Potilaspoolinäytevertailussa HUS Diagnostiikkakeskus oli määrännyt bias tavoitteen, joka toteutui jokaisen tutkimuksen kohdalla. Tulokset olivat yhteneväiset referenssilaitteen tuloksiin verrattuna ja näin ollen hyväksyttävissä. Kontrollitulosten osalta pyysimme asettamissa tavoitteissa sekä sarjan sisäisen että sarjan välisen toistettavuuden osalta. Verifiointi onnistui hyväksytysti ja analysointilaitteet voidaan näin ollen ottaa potilaskäyttöön.

Avainsanat: verifiointi, hemostaasi, hyytymistutkimukset

Tämän opinnäytetyön alkuperä on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

Abstract

Author(s): Ronja Johansson, Heidi Kullberg
Title: Verification for Sysmex CS-2500 Coagulation Analyzer
Number of Pages: 48 pages + 2 appendices
Date: 16 April 2024

Degree: Bachelor of Health Care
Degree Programme: Biomedical Laboratory Science
Instructor(s): Heidi Malava, Senior Lecturer

In the clinical laboratory, verification is a key tool. The laboratory performs a verification for the analyser, i.e. verifies that the laboratory analyser gives the results intended for its purpose of use. Verification is performed when a method has already been validated elsewhere and when changes are made to a method previously validated in the laboratory. In the verification process, the results of the analyser under test are compared either to a reference device or to samples with a defined level or value. In other words, verification is the process of determining performance characteristics before a method is put into patient use.

HUS Diagnostic Centre purchased new coagulation analysers for its laboratories as of autumn 2023. The analyser arrived at Porvoo hospital laboratory in February 2024 and the verification was performed as a quantitative study in March 2024. Patient pool samples from Meilahti automation laboratory were analysed once and control solutions were analysed for eleven days. The results of both the patient pool samples and the control solutions were compared with the results and targets of the reference device at the Meilahti laboratory.

Bland Altman plot and Passing-Bablok regression were used to compare the results of the patient pool samples. Levey-Jennings chart was used to compare the results of control solutions. In the verification plan of HUS Diagnostic Centre, control parameters were used to compare within- and between-run results.

In the patient pool sample comparison, the HUS Diagnostic Centre had set a bias target, which was met for each study. The results were in line with those of the reference device and therefore acceptable. For the control results, we remained within the set targets for both within- and between-run reproducibility. The verification was successful, and the analyser can therefore be put into patient use.

Keywords: verification, haemostasis, coagulation tests

The originality of this thesis has been checked using Turnitin Originality Check service.

1	Johdanto	1
2	Hyytymisjärjestelmä	1
2.1	Primaarihemostaasi	2
2.2	Sekundaarihemostaasi	3
2.2.1	Sisäinen aktivaatiotie	3
2.2.2	Ulkoinen aktivaatiotie	4
2.2.3	Yhteinen aktivaatiotie fibriiniverkon muodostukseen	5
2.3	Inhibiittorit	5
2.4	Fibrinolyysi	6
3	Hyytymistutkimukset	7
3.1	Tromboplastiiniaika- eli TT-tutkimus	9
3.2	INR-tutkimus	9
3.3	Fibriinin D-dimeeri- eli FiDD-tutkimus	10
4	Verifiointi	10
4.1	Verifiointisuunnitelma	12
4.2	Verifioinnin parametrit	12
5	Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymys	15
6	Verifioinnin toteutus	16
6.1	Aikataulu	16
6.2	Aineisto	17
6.3	Sysmex CS-2500 hyytymistutkimusanalysaattori	18
6.4	Verifioinnin potilasvertailunäytteiden analysointi	20
6.5	Mittausparametrit ja analysointimenetelmät	22
7	Tulokset ja niiden tarkastelu	25
7.1	FiDD tulokset	25
7.1.1	Potilaspoolinäyte vertailu	25
7.1.2	Sarjan sisäinen toistettavuus	27
7.1.3	Sarjan välinen toistettavuus	28
7.2	INR tulokset	30
7.2.1	Potilaspoolinäyte vertailu	30
7.2.2	Sarjan sisäinen toistettavuus	32
7.2.3	Sarjan välinen toistettavuus	33

7.3	TT tulokset	35
7.3.1	Potilaspoolinäyte vertailu	35
7.3.2	Sarjan sisäinen toistettavuus	37
7.3.3	Sarjan välinen toistettavuus	38
8	Pohdintaa	40
8.1	Tulosten tarkastelu	40
8.2	Eettisyys ja luotettavuus	41
8.3	Ammatillinen kasvu	42
	Lähteet	44

Liitteet

Liite 1. Näytevertailu tulokset

Liite 2. Kontrollitulokset

1 Johdanto

Veren hyytyminen on monimutkainen ja vaiheittain etenevä prosessi. Merkittäviä tekijöitä hyytymisprosessissa ovat verihiutaleet eli trombosyytit ja näiden lisäksi von Willebrand tekijä, hyytymistekijät ja verisuonen pintasolukerros eli endoteeli. Näiden tehtävänä on tyrehdyttää verenvuoto ja parantaa suonivauriot. (Sang & Roest & Laats & de Groot & Huskens 2021.) Verenhyytyminen, eli hemostaasi, jaetaan kolmeen osaan: primaariseen hemostaasiin, sekundaariseen hemostaasiin sekä fibrinolyysiin. Primaarisessa hemostaasissa verisuonen supistuessa trombosyytit muodostavat tulpan vahingoittuneen suonen seinämään. Sekundaarinen hemostaasi johtaa fibriinin muodostumiseen. Fibriini sitoo muodostuneen trombosyyttitulpan tukevammin paikoilleen. Fibrinolyysireaktiossa hyytymä liuotetaan pois. (Lassila 2015.) Hyytymistutkimuksilla saadaan tietoa hyytymisjärjestelmän toiminnasta (MedlinePlus 2022).

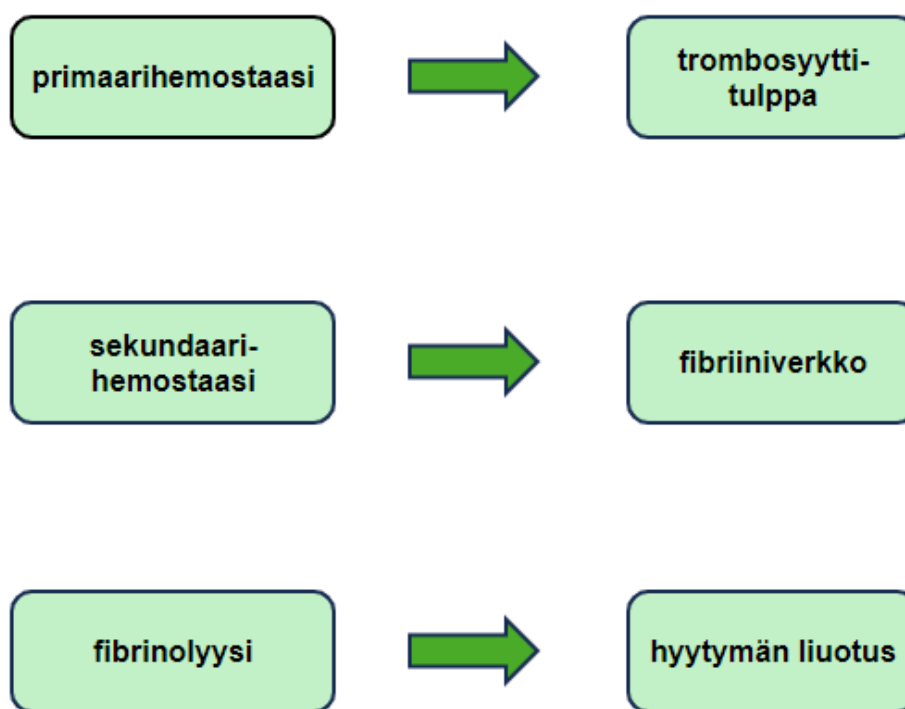
Hyytymistutkimuksia suoritetaan verifioiduilla hyytymistutkimusanalysointilaitteilla. Verifiointilla varmennetaan, että laite toimii määritettyjen vaatimusten mukaan analysointilaitteen toimintaympäristössä. Verifiointi suoritetaan aina silloin kun aiemmin validoituihin menetelmiin tulee muutoksia sekä uuden laitteen käyttöönotossa. (Hägg 2016: 6–8.) Sysmex CS-2500-hyytymisanalysointilaitteen käyttöönotossa suoritetaan verifiointi, jolla halutaan varmistua siitä, että analysointilaitteet toimii käyttötarkoituksensa mukaisesti Porvoon sairaalan laboratorioissa.

Porvoon sairaala on päivystyssairaala ja sen laboratorio on auki joka päivä ympäri vuorokauden. Laboratorioissa on erite-, hematologian-, kemian- ja verikeskusyksikkö. Hyytymistutkimukset tehdään tällä hetkellä kemian yksikössä. Kemian yksiköllä oli aikaisemmin käytössä ACL hyytymistutkimusanalysointilaitteet. Porvoon sairaalan laboratorioissa analysoidaan P-TT, P-INR ja P-FiDD tutkimukset. Porvoon sairaalaan hankittiin helmikuussa 2024 Sysmex CS-2500-hyytymistutkimusanalysointilaitteet, jolle tuli suorittaa verifiointi käyttöönoton yhteydessä. Aihe opinnäytetyöhön tarjottiin Porvoon sairaalan laboratoriolta, kemistin toimesta.

2 Hyytymisjärjestelmä

Hyytymis- eli hemostaasijärjestelmän tehtävänä on verenvuodon pysäyttäminen verisuonivauriossa ja toisaalta rajoittaa hyytyminen vain vaurioituneeseen kohtaan estäen näin tukoksen synnyttävän verisuoneen (Joutsen-Korhonen & Helin 2023: 362). Ihmisellä on

normaalisti 150–400 miljardia trombosyyttiä eli verihiutaletta litraa kohden verenkierronsaan. Trombosyytit tarkkailevat jatkuvasti ympäristöään lukuisien eri pintareseptoriensa ja adheesiomolekyylinsä avulla. Kiertäessään verisuonistossa inaktiiviset kiekonmuotoiset trombosyytit eivät kiinnity toisiinsa, eivätkä verisuonten seinämiin. (Sang & Roest & Laatz & de Groot & Huskens 2021.) Tilanne kuitenkin muuttuu, kun verisuonen seinämään tulee vaurio. Verisuonivauriossa verisuoni supistuu voimakkaasti, hidastaen verenvirtaamista ja hemostaasijärjestelmä käynnistyy. Hemostaasijärjestelmä voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: primaarihemostaasiin eli trombosyyttitulpan muodostukseen, sekundaarihemostaasiin eli fibriniverkon muodostukseen ja fibrinolyysiin eli hyytymän liuotukseen (kuvio 1). (Gore 2023; Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 362; Sang ym. 2021.)



Kuvio 1. Hemostaasijärjestelmän vaiheet ja tehtävät (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 362 mukailen.)

2.1 Primaarihemostaasi

Primaarihemostaasin tarkoitus on muodostaa verisuonivauriokohtaan trombosyyttitulppa. Hyytyminen käynnistyy, kun verisuonivauriossa kudoksesta pääsee esiin kollageeniä, kudostekijää ja von Willebrand tekijää. Kollageeni aktivoi von Willebrand tekijän, jota kulkee vapaana myös plasmassa. Von Willebrand tekijä tarttuu kollageeniin ja

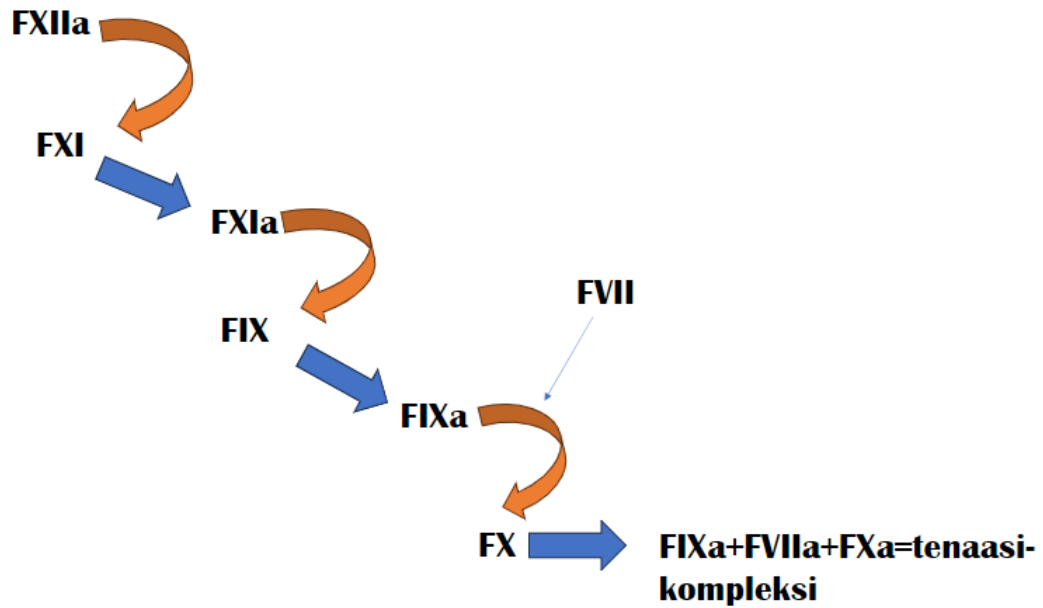
yhdessä ne saavat verivirrasta trombosyyttien pinnalla olevia kollageenireseptoreita kiinnittymään itseensä. Trombosyytin pinnalla olevat glykoproteiini (GP) IIb/IIIa ja Ib/IX/V-kompleksi-reseptorit kiinnittyvät von Willebrand tekijään ja GP Ia/IIa-reseptori kiinnittyy suoraan kollageeniin. Trombosyytit turpoavat ja kasvattavat itseensä lonkero-maisia ulokkeita ja samalla trombosyytin pintakerroksen arakidonihappo muuttuu entsyymien avulla endoperoksidin kautta tromboksaani A_2 :ksi. Trombosyytin pinta erittää serotoniinia ja adenosiinifosfaattia (ADP), jotka edes auttavat trombosyyttiä muuttumaan tahmeaksi ja liimautumaan verisuonen seinämän kollageeniin (adheesio) ja myös toinen toisiinsa (aggregaatio). Reaktiossa von Willebrand tekijä toimii välikappaleena muodostaen näin trombosyyttitulpan vauriokohtaan. Koko tapahtumaan menee normaaliolosuhteissa muutama sekunti. (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 365; Lassila 2015; Thurman 2021.)

2.2 Sekundaarihemostaasi

Sekundaarihemostaasi eli plasman hyytyminen on tapahtuma, jossa veri hyytyy, kun plasmassa kulkeva fibrinogeeni muutetaan trombiinin avulla tiiviiksi fibriniverkoksi. Maksa tuottaa fibrinogeeniä. Trombiinia ei luonnollisestikaan voi kulkea veressä sen hyytymistä aiheuttavan vaikutuksen takia, mutta sen inaktiivista esiastetta protrombiinia (tekijä II) löytyy normaalisti verenkierrosta. Entsyymi, joka laukaisee inaktiivisen protrombiinin muuttumisen trombiiniksi on faktori (F) eli hyytymistekijä FX, jota myös löytyy inaktiivisessa muodossa verenkierrosta. Reitti eli kaskadi hyytymistekijä FX:n aktivoimiseksi käynnistyy joko ulkoisen tai sisäisen aktivaatiotien kautta. Nämä reitit tapahtuvat trombosyytin ja muiden solujen solukalvojen fosfolipidipinnoilla. Lisäksi aktivaatioihin tarvitaan määrättyissä vaiheissa kalsiumia ja maksassa tuotetut protrombiini (FII), hyytymistekijä FVII, FIX ja FX tarvitsevat aktivoituakseen K-vitamiinia. (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 368; Lassila 2015: 37; Thurman 2021.)

2.2.1 Sisäinen aktivaatiotie

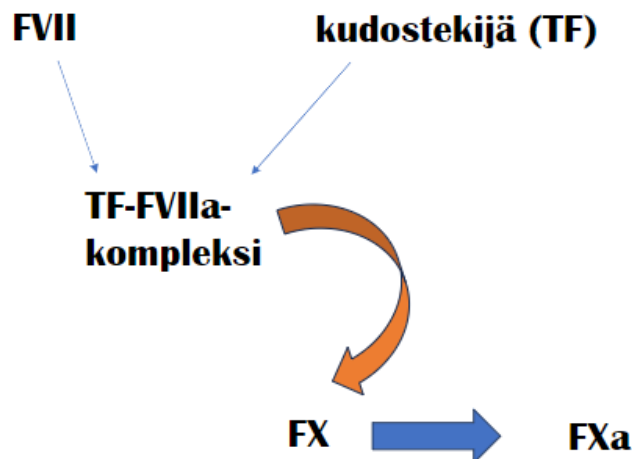
Sisäinen aktivaatiotie käynnistyy, kun hyytymistekijä FXII joutuu kosketuksiin suonen kollageenisyyden kanssa. Sisäinen aktivaatiotie voi myös käynnistyä, kun FXII joutuu kosketukseen jonkin negatiivisesti latautuneen pinnan tai molekyylin kanssa. Aktivoitunut hyytymistekijä FXII (FXIIa) aktivoi vuorostaan hyytymistekijä FXI:n (kuviokuva 2). FXIa vuorostaan aktivoi hyytymistekijä IX:n (FIX). FIXa muodostaa kompleksin kofaktori FVIII:n kanssa tehden näin hyytymistekijä FX:stä aktiivisen. Tekijöiden IFXa, FVIIIa ja FXa muodostamaa kompleksia kutsutaan tenaasiksi. (Grover & Mackman 2019; Lassila 2015: 37, 38; Wan ym. 2023.)



Kuvio 2. Sisäinen aktivaatiotie (Grover & Mackman 2019; Lassila 2015: 37, 38; Wan ym. 2023 mukaillen.)

2.2.2 Ulkoinen aktivaatiotie

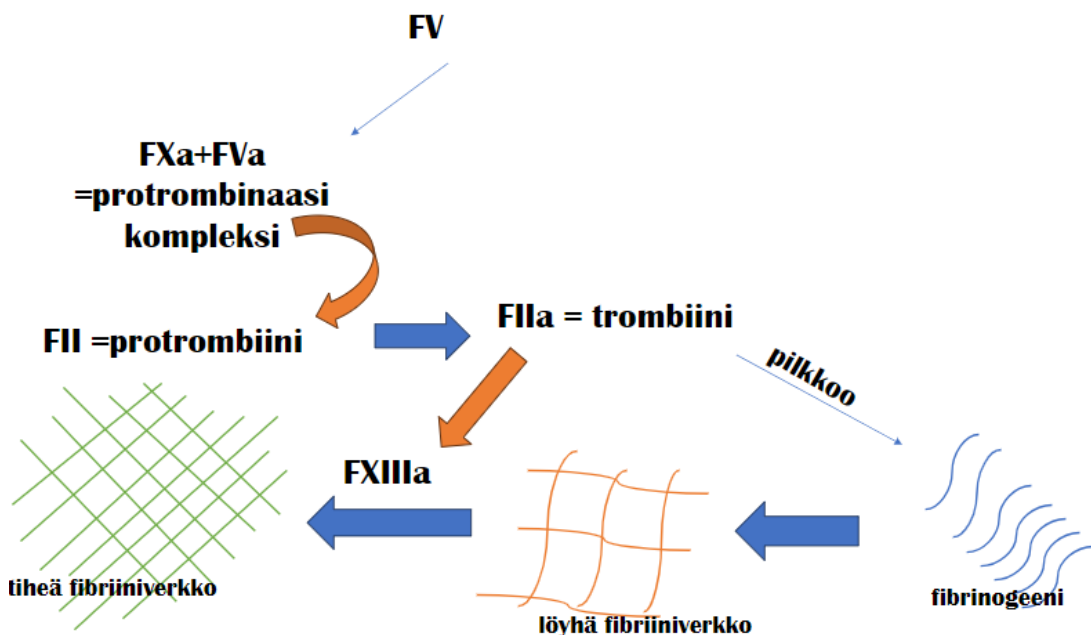
Ulkoinen aktivaatiotie käynnistyy, kun hyytymistekijä FVII joutuu trombosyytin fosfolipidikalvolla kosketuksiin kudostekijän (TF=tissue factor) kanssa, jota on vapautunut endoteelinalaisesta kudoksesta ja sitä syvemmistä kudoksista. Nämä muodostavat kompleksin, joka niin ikään tekee sisäisen aktivaatioreitin tavoin hyytymistekijä X:stä aktiivisen (kuviot 3). TF-FVIIa-kompleksi pystyy myös aktivoimaan sisäisen aktivaatioreitin hyytymistekijän FIX. (Culligan & Watson 2009: 630; Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 367, 368; Lassila 2015: 33, 38.)



Kuvio 3. Ulkoinen aktivaatiotie (Culligan & Watson 2009: 630; Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 367, 368; Lassila 2015: 33, 38 mukaillen.)

2.2.3 Yhteinen aktivaatiotie fibriiniverkon muodostukseen

Kun hyytymistekijä FX on aktivoitunut (FXa), joko sisäisen- tai ulkoisen aktivaatiotien kautta, muodostaa se trombosyytin erittämän hyytymistekijä FVa:n kanssa protrombinaasikompleksin, joka aktivoi protrombiinin (FII) sen aktiiviseen muotoon (FIIa) eli trombiiniksi (kuvio 4). Trombiini vuorostaan pilkkoo liukoisesta fibrinogeenistä peptideitä, jotka kiinnittyvät toisiinsa muodostaen liukenemattomia fibriinisäikeitä. Fibriinisäikeisiin tarttuu puna- ja valkosoluja verenkierrosta. Trombiinin aktivoima hyytymistekijä FXIII (transglutaminaasi) stabiloi löyhän fibriinin kovalenttisilla ristisidoksilla ja näin muodostuu D-dimeerisidoksia. (Culligan & Watson 2009: 630; Grover & Mackman 2019; Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 367–369; Lassila 2015: 33, 38.)



Kuvio 4. Yhteinen aktivaatiotie fibriiniverkon muodostukseen (Culligan & Watson 2009: 630; Grover & Mackman 2019; Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 367–369; Lassila 2015: 33, 38 mukaillen.)

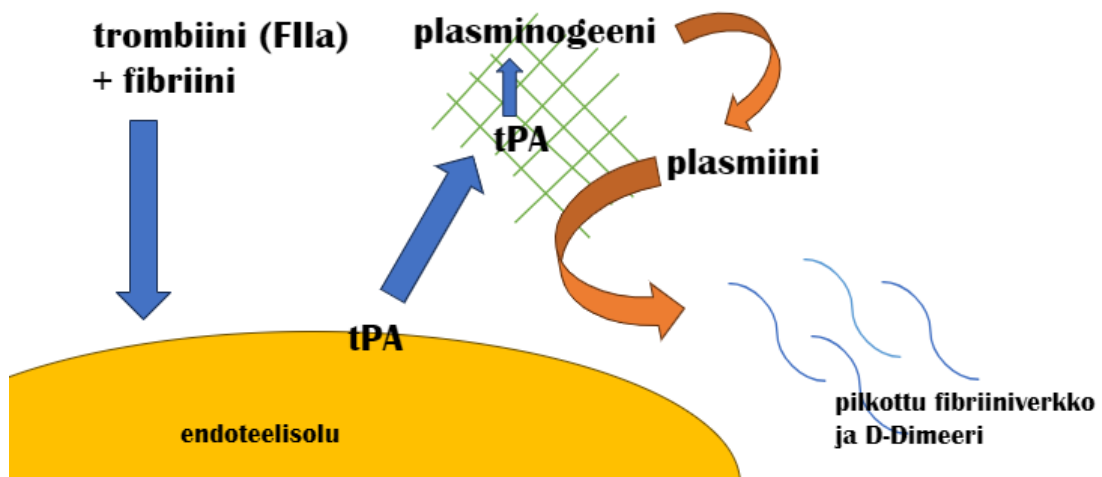
2.3 Inhibiittorit

Jotta hyytymisjärjestelmä pysyisi paikallisena, eikä leviäisi terveeseen endoteelikudokseen, tarvitaan inhibiittoreita. Niiden tehtävä on hallita ja hillitä hyytymiskaskadia toisin sanoen trombiinin liiallista muodostusta ja trombosyyttien tarttumista muualle kuin vaurioituneeseen osaan. Trombosyyttien tarttumisen estämisessä vaikuttaa erityisesti

prostasykliini, jota endoteelisolut muodostavat arakidonihaposta. Toinen inhibiittori on plasmassa kulkeva antitrombiini III, jonka tehtävä on endoteelin tuottaman hepariini-sulfaatin stimuloimana eliminoida trombiini, joka ei ole sitoutunut fibriniäkeisiin hyytymäkohdassa ja yhdessä inaktivoida hyytymistekijät FIXa, FXa, FXIa ja FXIIa. Muita mekanismeja ovat muun muassa endoteelisolun pinnassa oleva trombomoduliini, joka trombiinin ja proteiini C:n avulla kykenee inaktivoimaan hyytymistekijä FVa:n ja FVIIIa:n. Toinen mekanismi on kudostekijäperäinen hyytymisen estäjä, joka pystyy inaktivoimaan hyytymistekijä FVIIa-kudostekijä-kompleksin. (Culligan & Watson 2009: 629; Lassila 2015: 34, 39, 40.)

2.4 Fibrinolyysi

Hyytymän muodostuttua vauriokohtaan käynnistyy välittömästi myös hyytymän liuotus eli fibrinolyysireaktio, joka on niin ikään monivaiheinen kaskadi ja sen tehtävänä on aikanaan liuottaa hyytymä kokonaan pois verisuonesta, kun verisuoni on korjaantunut. Tämä reaktio on kuitenkin huomattavasti hitaampi kuin hyytymisreaktio. Liian nopea tai voimakas reaktio voisi aiheuttaa vuodon jatkumisen, siksi tapahtumaa säätelee myös useat eri inhibiittorit estäen fibrinolyysin eri vaiheita. (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 362; Lassila 2015: 39, 40.)



Kuvio 5. Fibrinolyysi (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 362; Lassila 2015: 39, 40 mukailleen.)

Vauriokohtaan muodostuneen hyytymän liuottaminen perustuu siihen, että fibrini-verkko pilkotaan ja trombiinin vaikutus estetään. Trombiini ja fibrini yhdessä saavat endoteelisolun vapauttamaan plasminogeenin kudosaktivaattoria (tPA), joka kiinnittyy fibriniin. Plasminogeeniproteiini, jota kulkee normaalisti plasmassa, kiinnittyy fibriniin ja

tPA aktivoi plasminogeenin niin, että se muuttuu plasmiiniksi. Plasmiini pilkkoo fibriini-verkkoa ja näin hyytymäkompleksi hajoaa (kuvio 5). Pilkotun fibriinin päistä vapautuu fibrinolyysissä muiden hajoamistuotteiden ohella kaksoissidos, jota kutsutaan D-dimeeriksi. (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 369; Lassila 2015: 41.)

3 Hyytymistutkimukset

Hyytymistutkimusten valikoima on laaja. Tutkimuksia käytetään useasti akuutin verenvuodon tai verisuonitukoksen tutkimiseen. Taulukossa 1 on lueteltuna veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset. Näihin kohdennettuihin tutkimuksiin sisältyy muun muassa veren hyytymisen erilaiset seulontakokeet kuten tromboplastiiniaika (-TT) ja aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika (-APTT). Muita päivystyksellisiä laboratoriotutkimuksia ovat esimerkiksi antitrombiini (-AT3), trombiiniaika (-Trombai), hyytymistekijä VIII (-FVIII), fibrinogeeni (-Fibr) ja D-dimeeri (-FiDD). Kliininen tila yhdistettynä laboratoriotutkimusten tuloksiin kertovat veren hyytymisestä, ovat keskeisiä hoitovasteiden seurannassa sekä mahdollistavat hyytymishäiriöiden kokonaisvaltaista diagnostiikkaa ja kohdennettuja jatkoselvittelyitä erikoissairaanhoidossa. (Nevzorov & Szanto & Helin & Joutsu-Korhonen & Lassila 2022.)

Taulukko 1. Veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset (Nevzorov 2022).

Tutkimus, lyhenne	Lyhyesti tutkimuksesta
Aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika, P-APTT	Hyytymishäiriöiden selvittely. Mittaa sisäisen hyytymisreitin tekijöiden yhteisvaikutusta. (Tromboplastiiniaika, aktivoitu, partiaallinen 2023.)
Antitrombiini III, P-AT3	Tukostaipumuksen selvittely. Antitrombiini on tärkeä antikoagulantti, joka estää useita hyytymistekijöitä. (Antitrombiini III 2021.)
Fibrinogeeni, P-Fibr	Vuototaipumuksen selvittely. Maksan tuottama proteiini, josta muodostuu veren hyytymistapahtumassa trombiinin vaikutuksesta fibriiniä. (Fibrinogeeni 2023.)
Fibriinin D-dimeerit, P-FiDD	Laskimotukoksen tai keuhkoembolian pois-sulku. Fibriinin hajoamistuote. Vapautuu verenkiertoon fibrinolyysin seurauksena. (Fibriinin D-dimeerit 2023.)
Hyytymistekijä VIII, P-FVIII	Hyytymishäiriöiden selvittely. VIII muodostaa plasmassa von Willebrand-tekijän kanssa kompleksin. Tasot nousevat akuutin faasin reaktioissa. (Hyytymistekijä VIII 2023.)
Trombiiniaika, P-Trombai	Fibrinogeenin toiminta- ja rakennehäiriöt. Mitataan hyytymistapahtuman viimeistä

	vaihetta, jossa fibrinogeeni muuttuu fibriniiksi. (Trombiiniaika 2023.)
Tromboplastiiniaika, P-TT	Vuototaipumuksen selvittely. Mittaa hyytymistekijöiden FII, FVII ja FX yhteisvaikutusta. (Tromboplastiiniaika 2023.)
Tromboplastiiniaika, P-INR	Verenohennuslääke varfariinin (Marevan) seuranta. Varfariini estää K-vitamiinia tarvitsevien hyytymistekijöiden (FII, FVII, FIX ja FX) synteesiä. Mittaa hyytymistekijöiden osuutta hyytymistapahtumassa. (Tromboplastiiniaika, INR-tulostus 2023)

Hyytymistutkimuksia käytetään myös silloin, kun potilaalla on käytössä verenohennuslääke veritulppien riskin vähentämiseksi. Veritulpan riskit kasvavat esimerkiksi syöpäpotilailla. Laskimotromboembolia eli veritulppa laskimossa on yleinen komplikaatio syöpäpotilailla. (Connors ym. 2020; Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 376.) Laskimotromboembolia on myös yleinen komplikaatio infekti- ja tulehdussairauksissa, mukaan lukien sepsis (Sang ym. 2021). Ruotsalaisessa tutkimuksessa havaittiin yhteys lihavuuteen ja veritulpan riskiin (Yuan ym. 2021). Useat tutkimukset, mukaan lukien histopatologiset raportit ja kliiniset tutkimukset, ovat osoittaneet ja vakuuttaneet, että COVID-19 voidaan pitää veren hyytymistä edistävänä sairautena. COVID-19-infektiossa yleisinä löydöksinä ovat olleet plasman korkeat D-dimeeri- ja fibrinogeenipitoisuudet. D-dimeeri on tunnistettu yhdeksi kliiniseksi biomarkeriksi, joka liittyy COVID-19:n vakavuuteen. (Devreese 2021; Helin 2024.)

Hyytymistutkimuksissa käytetään sitraattiplasmaa. Näytteet otetaan putkiin, jotka sisältävät 3,2 % natriumsitraattia. (Harris & Bazydlo & Winter 2012.) Kelatoimalla verinäytteen kalsiumionit näyteputken sitraatti estää hyytymisen käynnistymisen ennen aikaisesti (Kouri 2019:144.) Putkessa tulee olla 1 osa antikoagulanttia ja 9 osaa verta. Jos putkea ei täytetä riittävästi, potilasnäytteen lopullinen sitraattipitoisuus on liian korkea. Toinen ongelma tulee vastaan siinä kohtaan, kun potilaan hematokriitti on epätavallisen korkea, tyyppillisesti ≥ 55 %. (Harris ym. 2012.) Hematokriitti kertoo punasolujen tilavuusosuudesta veressä (Tunturi 2022). Normaalisti 10 ml verta, jonka hematokriitti on 40 %, sisältää 6 ml plasmaa. Jos hematokriitti on epätavallisen korkea, esimerkiksi 65 %, näyte sisältää vain 3,5 ml plasmaa. Tämä johtaa plasman ylisitraamiseen. (Harris ym. 2012.)

Hyytymistutkimusten tuloksiin vaikuttavat monet tekijät, kuten ikä, rotu ja raskaus. Kiinalaisen tutkimuksen mukaan, hyytymistutkimusten tulokset vaihtelevat myös eri ABO-veriryhmien kesken. Tutkimuksessa selvisi esimerkiksi, että tromboplastiiniajassa ja INR:ssä oli merkittävä ero ABO-veriryhmien välillä. (Chen ym. 2022.)

3.1 Tromboplastiiniaika- eli TT-tutkimus

Tutkimuksessa mitataan hyytymän muodostamiseen kuluva aika veren plasmasta. Maksa tuottaa hyytymistekijöitä FII, FVII ja FX. Tutkimus mittaa näiden K-vitamiiniriippuvaisten tekijöiden yhteisvaikutusta. (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 369.) K-vitamiinin puutostilassa tromboplastiiniaika pitenee, kuten laajan antibiootihoidon, imeytymishäiriöiden ja varfariinihoidon aikana (Tromboplastiiniaika, P-TT 2023). Tromboplastiiniaika-menetelmässä (-TT) lisätään ulkoisen hyytymisreitin aktivaattoreagenssi tromboplastiini. Reagenssi koostuu kalsiumkloridista, fosfolipideistä ja kudostekijöistä. Aika, joka kuluu hyytymiseen, verrataan vakiokuvaajaan. Tulos verrataan normaaliin hyytymisaktiivisuuteen, ja ilmoitetaan prosentuaalisena osuutena. Tromboplastiiniajan tutkimuksessa käytetään Owrenin menetelmää. Kyseisessä menetelmässä testireagensseihin on lisätty naudan plasmaa. Naudan plasma toimii fibrinogeeni- ja FV-lähteenä. Plasmasta on poistettu FII, FVII ja FX hyytymistekijät. Tästä johtuen hyytymisaika on riippuvainen pelkästään näytteen FII-, FVII- ja FX-aktiivisuudesta. (Kouri & Leinonen 2019: 142.) Viitearvot ovat prosentteina 70–130 % (Tromboplastiiniaika, plasmasta. P-TT 2023).

3.2 INR-tutkimus

Tromboplastiiniajan INR-tulostusta käytetään varfariinihoidon seurannassa veren plasmasta (Joutsu-Korhonen & Helin 2023: 376). Varfariinilääkitys (Marevan) vähentää veren hyytymistä. Lääke estää K-vitamiinista riippuvaisten hyytymistekijöiden muodostumista elimistössä. (Schwab 2023.) Tulostaso laboratorioiden kesken tulisi olla mahdollisimman yhtenäinen, joten käytössä on ISI-kalibraation avulla laskettava INR-tulosmuoto. INR on lyhenne sanoista International Normalized Ratio. (Kouri & Leinonen 2019: 142.) Hoitotasapainon saavuttaminen ja ylläpito edellyttävät sitä, että tromboplastiiniaikamääritystä seurataan toistuvasti. Suomen laboratorioissa INR-määritys tehdään menetelmällä, jossa hyytymistekijöiden II, VII ja X aktiivisuus määrittää hyytymisajan. Varfariinihoidon alussa INR-tulosta seurataan useasti, jopa kaksi kertaa viikossa. Myöhemmin noin 3–4 viikon välein ja vakaalla potilaalla jopa kahdeksan viikon välein. (Joutsu-Korhonen 2015.) Viitearvot terveellä, joka ei saa antikoagulaatiohoitoa on 0,7–1,2. Ehkäistäessä veritulppia, tavoite- tai hoitotaso on 2,0–3,0. (Eerola 2021b.)

3.3 Fibrinin D-dimeeri- eli FiDD-tutkimus

FiDD tulee sanoista fibrinin D-dimeerit. Verihyytymä muodostuu veren plasman valkuaisaineesta fibrini. Hajoamistuotteena on D-dimeeri. Kun verihyytymä liukenee, D-dimeeri vapautuu verenkiertoon. FiDD-tutkimus määrätään, kun epäillään esimerkiksi laskimotukosta, valtimotukosta, vaikeaa tulehdusta sekä tapaturmien ja leikkauksien yhteydessä. Koholla oleva D-dimeeri ei kuitenkaan aina merkitse sitä, että kyseessä olisi tukos. Vain noin puolelta potilaista, joilla D-dimeeri pitoisuus on koholla, voidaan kuvantamismenetelmällä osoittaa tukos. Raskauden aikana D-dimeeripitoisuus usein nousee. Viitearvot ovat alle 0,5 mg/l. (Eerola 2021a.)

D-dimeeri pitoisuuden määrittäminen tehdään immunologisella menetelmällä. Määrittämiseen käytetään tavallisimmin mikropartikkeliagglutinaatio-menetelmää. Mittaukset suoritetaan joko hyytymisanalysointilaitteilla tai kliinisen kemian analysointilaitteilla. Määrittäminen voidaan tehdä sekä hepariini- että sitraattiplasmasta. (Kouri & Leinonen 2019: 142–143.)

4 Verifiointi

Verifiointi on prosessi, jossa testattavaa analysointilaitetta ja sen antamia tuloksia verrataan joko referenssilaitteeseen tai näytteisiin, joilla on määritetty taso tai arvo (Gardiner ym. 2021b). Verifiointissa määritetään laitteen tai menetelmän suorituskyvyn ominaisuudet ennen kuin se otetaan potilaskäyttöön. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021.)

Laboratoriotutkimuksilla on tärkeä ja keskeinen merkitys terveydenhuollossa, kun tehdään kliinisiä päätöksentekoa. Laboratoriotutkimukset ovat usein tarpeellisia koko hoitoprosessin ajan; sairauksien ennaltaehkäisystä, diagnosointiin, hoitoon ja aina seurantaan asti. Jos analysoinnissa tapahtuu virheitä, voi se johtaa viivästyneeseen diagnoosiin ja tämän myötä viivästyneeseen hoitoon. Lisäksi virheet analysoinnissa vaarantaisi potilasturvallisuuden ja lisäisi kustannuksia sekä yhteiskunnalle, että potilaalle. (Tuokko & Koskinen & Kouri & Saijonkari & Sopenlehto 2021: 5; Flinkman 2017: 4,6.) Laadukkaiden tulosten saavuttamiseksi, jokaisessa akkreditointia hakevassa laboratoriossa on määrättävä tehokas laatujärjestelmän toimeenpano. Akkreditoinnin piirissä olevat laboratoriot tulee täyttää kansainväliset laatustandardit tiettyjen erityisten testien suorittamiseksi. Laadunhallintaohjelman tieteenaloilla varmistetaan, että laboratorio on toteuttanut laatustandardit oikeiden tulosten saamiseksi. Akkreditointiprosessin tunnusmerkkinä on menetelmän verifiointi ja laadunvarmistus. Ennen kuin laboratoriossa otetaan uusi menetelmä käyttöön, on tärkeää arvioida tiettyjä suorituskyvyn ominaisuuksia,

jotka kuvastavat menetelmän verifiointia objektiivisesti. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021; Gardiner ym. 2021b; Hägg 2016: 7.) Ominaisuuksia ovat muun muassa tarkkuus, oikeellisuus, analyttinen herkkyys ja spesifisyys, toteamisraja, häiriö, mitta-alue, lineaarisuus ja mitta-arvojen arviointi. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021.)

Verifiointi ja validointi sanojen käyttö vaihtelee alakohtaisesti. Tämä tarkoittaa sitä, että riippuen alasta, samalla sanalla saattaa olla erilaisia vivahteita ja samasta asiasta saatetaan käyttää erilaisia sanoja. Laitevalmistaja on yleensä validoinut analysaattorin valmiiksi. Validoinnissa varmennetaan, että määritellyt vaatimukset ovat käyttötarkoitukseen sopivia. Laboratorio suorittaa analysaattorille verifiointin eli todentaa, että laboratorion laite antaa "sen käyttötarkoitukseen aiottuja tuloksia ja että analysaattorin tulos-taso on vertailukelpoinen aiemmalla laitevarustuksella saatuun tulostasoon." (Hägg 2016: 6–9.) Verifiointi on suppeampi kuin validointi. Kliinisessä laboratoriossa verifiointi on keskeinen työkalu. Verifiointia käytetään, kun menetelmä on jo muualla validoitu. Verifiointia käytetään myös silloin, kun laboratoriossa aiemmin validoituun menetelmään tehdään muutoksia. Muutokset voivat olla esimerkiksi laitteissa, näytematriisissa, tietojärjestelmässä, näytteen käsittelyssä tai analyysimenetelmässä. (Hägg 2016: 6–8.) International Vocabulary of Metrology 3:n mukaan, verifiointi on objektiivinen todiste siitä, että tietty tuote täyttää tietyt vaatimukset, kun taas validointi on varmennus siitä, että määritellyt vaatimukset ovat riittäviä aiottuun käyttöön (Abdel Ghafar & El-Masry 2021).

Vertailukelpoisuutta tulisi arvioida analysoimalla näytteitä, jotka asettuvat mahdollisimman monipuolisesti mitattavalle alueelle. Tästä johtuen normaalien arvojen lisäksi tulisi käyttää plasmanäytteitä, joissa on alhainen tai korkea mitattava pitoisuus. (Gardiner ym. 2021b.) Jos käytetään paikallisesti valmistettua yhdistettyä plasmaa normaaleista yksilöistä, Gardiner ym. suosittelevat kirjoituksessaan International Council for Standardization in Haematology (ICSH) laboratory guidance for the verification of haemostasis analyser-reagent test systems. Part 2: Specialist tests and calibrated assays (2021b.) plasman keräämistä vähintään kahdeltakymmeneltä näennäisesti terveeltä aikuiselta. Suosituksena on lisäksi, että näyte on tupakoimattomalta luovuttajalta, joilla ei ole aiemmin ollut syöpää, maksasairautta, äskettäistä leikkausta tai suun kautta otettavaa antikoagulanttia tai antitromboottista lääkettä ja ei-veriryhmän O mieheltä. Yksilöt, joiden plasmaa käytetään, eivät myöskään saa olla alttiina raskaalle harjoitukselle tai muulle fysiologiselle rasitukselle ennen näytteen ottamista.

4.1 Verifiointisuunnitelma

Suunnitellusta verifioinnista tehdään vastuuhenkilöiden toimesta aina verifiointisuunnitelma. Verifiointisuunnitelmasta tulee käydä ilmi kaikki laitteeseen, reagensseihin ja laitteella tehtäviin tutkimuksiin liittyvät keskeiset tiedot, sekä mitä näytteitä verifiointissa käytetään. Lisäksi suunnitelmasta tulee käydä ilmi verifiointissa käytettävät parametrit ja mittauksessa käytettävät parametrit. Tämän jälkeen suunnitelmaan asetetaan laatu-tavoitteet ja -vaatimukset. (Hägg 2016: 9–14.)

4.2 Verifiointin parametrit

Erilaisien parametrien avulla tarkastellaan menetelmän suorituskykyä verifiointissa. Verifiointin vastuuhenkilöt arvioivat, mitä parametrejä kussakin tapauksessa käytetään. (Hägg 2016: 11–12.) Verifiointin parametrejä menetelmän hyväksyttävyyden varmistamiselle ovat muun muassa selektiivisyys, analyttinen sensitiivisyys eli herkkyys ja säilyvyys, ja spesifisyys, toteamisraja, häiriö, mittausalue, lineaarisuus ja mittausarvojen arviointi. Muita tärkeitä parametreja ovat tarkkuus ja oikeellisuus. Tarkkuus määritellään testituloksen ja hyväksytyn todellisen arvon välillä ja sitä tarkastellaan kolmella tasolla; toistettavuus, uusittavuus ja keskimääräinen tarkkuus. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021; Hägg 2016: 44.) Taulukossa 2 on lueteltuna mitä parametreja voidaan käyttää verifiointissa.

Taulukko 2. Verifiointin parametrit (Abdel Ghafar & El-Masry 2021; Hägg 2016.)

Verifiointin parametrit	
Tarkkuus	Toistettavuus
Uusittavuus	Oikeellisuus
Kvantitointiraja	Sensitiivisyys eli herkkyys
Virhearviointi	Mittausalue ja lineaarisuus

Tarkkuus

Määrittäessä menetelmän tarkkuutta, vertaillaan eri tuloksia. Tulokset eroavat toisistaan sillä perusteella, että ensimmäiset tulokset on saatu validoitavalla menetelmällä ja toiset tulokset on saatu toisella menetelmällä. Jotta kyseistä vertailumenetelmää voidaan käyttää, tarkkuus pitää olla tiedossa. Tarkkuutta määritetään myös analysoimalla kontrollinäytteitä validoitavalla menetelmällä, jotka ovat eritasoisia ja joiden pitoisuus on tiedossa. Omien kontrollinäytteiden pitoisuus määritetään myös. Omissa kontroleissa on aina tiedossa oleva määrä tarkasteltavaa analyyyttiä. Lisäksi menetelmän tarkkuus voidaan jakaa kahteen osa-alueeseen; ensinnäkin saman analysointikerran sisäiseen tarkkuusmittaukseen ja toiseksi eri analysointikertojen väliseen tarkkuusmittaukseen. (Hägg 2016: 44.)

Toistettavuus

Tutkittaessa menetelmän toistettavuutta, määritetään variaatiokerroin (CVsis%). Variaatiokerroin kertoo tulosten hajonnasta, kun saman pitoisesta näytteestä tehdään toistuvia määryksiä. Sarjan sisäisellä toistettavuudella ilmaistaan menetelmän toistettavuus rinnakkain analysoiduilla saman pitoisuuden omaavilla näytteillä. Saman analysointikerran sisäisessä tarkkuusmittauksessa (within-run accuracy) tulosten yhdenmukaisuutta arvioidaan tilastollisesti (CVsis%). Jokainen tutkimus tulee analysoida itsenäisesti. Määritysten keskiarvo ei saa erota yli 15 % nimellispitoisuudesta. (Hägg 2016: 44–45.)

Uusittavuus

Sarjojen välinen uusittavuus ilmaisee, että huolimatta siitä minä päivänä, millä laitteella, millä tarvikkeilla tai kuka analyysin on tehnyt, voidaan saada yhteneväisiä tuloksia. Määritysten CVväl% ei saa olla korkeampi kuin 15 % nimellispitoisuuksista, lukuun ottamatta sarjan sisäisen toistettavuuden ja sarjojen välisen toistettavuuden osalta jolloin 20 % sallitaan. (Hägg 2016: 44–45.) Sarjojen välinen uusittavuus eli between-run accuracy (CVväl%) määritys saadaan analysoimalla ainakin kolme sarjaa, jotka on tehty vähintään kahtena eri päivänä. Useimmat hemostaattiset analyytit eivät ole stabiileja muutamaa tuntia pidempään eli jos analysointikertojen väliseen tarkkuusmittaukseen on tarkoitus käyttää ihmisperäistä plasmata, on tarkkuusparasta arvioida käyttämällä jäädytettyjä ja eriin jaoteltuja näytteitä. Eri analysointikertojen väliseen tarkkuusmittaukseen käytetään usein miten kahta tai useampaa rekonstruoitua ja lyofilisoitua

Normal- ja Abnormal-kontrolliliuosta usean päivän ajan. (Gardiner ym.2021a; Hägg 2016: 44.)

Oikeellisuus

Oikeellisuus määritellään useista mittauksista saatujen tulosten keskiarvon yhtäpitävyys mitattavan suureen viitearvon kanssa. Nämä parametrit keskenään arvioidaan mittausrvirheeksi (bias), joka on kvantitatiivinen arvio systemaattisesta virheestä. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021.)

Kvantitointiraja

Kvantitointirajan eli limit of quantitation (LOQ) määrittämistä ei yleensä vaadita viranomaisten hyväksymän testijärjestelmän suorituskyvyn tarkistamiseksi. Alempi LOQ (LLOQ) on pienin pitoisuus, ja ylempi LOQ (ULOQ) on suurin pitoisuus, jolla analyytin täyttää ennalta määritetyt tavoitteet sekä bias-tekijän, että epätarkkuuden osalta. Monissa tapauksissa kvantitoinnin alaraja (LLOQ) on pitoisuus kalibroitikäyrän alimassa pisteessä. (Gardiner 2021b; Hägg 2016: 22.)

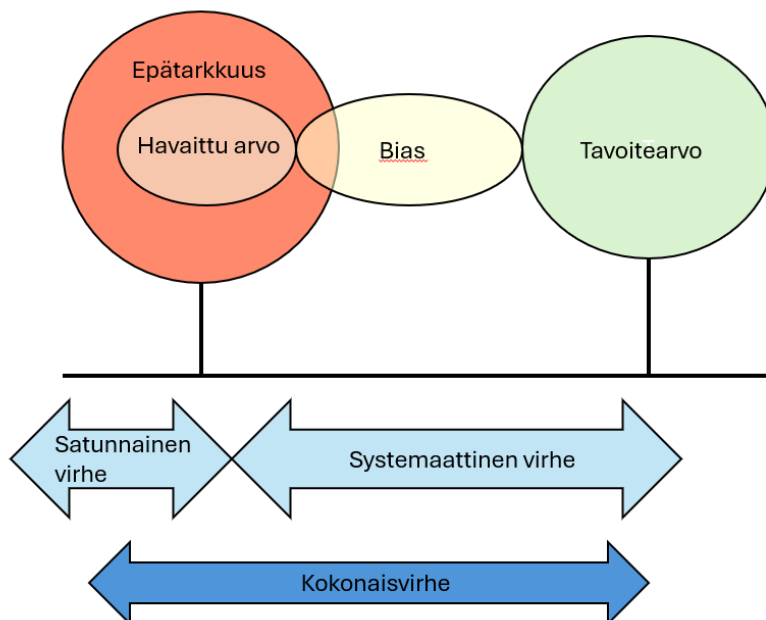
Sensitiivisyys eli herkkyys

Sensitiivisyys eli herkkyys määritellään mittausjärjestelmän näyttämän muutoksen suhde sitä vastaavaan muutokseen mitattavan suureen arvossa. Herkkyyttä voidaan arvioida, jos menetelmällä on kyky todeta vähäisetkin vaihtelut määritettävien analyytin pitoisuuksissa määrättyssä näytteessä. Silloin kun menetelmä on sensitiivinen, antaa pieni muutos pitoisuudessa suuren muutoksen vasteessa. Herkkyys on keskeinen ja tärkeä menetelmän ominaisuus, kun verrataan eri analyysimenetelmiä keskenään. (Hägg 2016: 21, 22.)

Virhearviointi

Yksi parametreista on virhearviointi. Virhearvioinnista tarkastellaan mahdollisten virheiden laajuutta laboratoriotestituloksissa ja missä määrin virheaste voi vaikuttaa klinisiin tulkintoihin ja sitä kautta potilaan hoitoon. Virheet voivat olla joko satunnaisia tai systemaattisia ja yhdessä ne muodostavat kokonaisvirheet (kuviokuva 6). Satunnainen virhe johtuu toistuvasta määrittämisestä ja se määritetään testiarvojen keskihajonnan (SD) ja variatiokertoimen (CV) perusteella. Systemaattiset virheet pysyvät mittausta toistettaessa

vakioina tai vaihtelevat ennustettavasti. Systemaattiset virheet johtuvat usein kalibrointiongelmista. Toisin kuin satunnaiset virheet, systemaattiset virheet voidaan välttää korjaamalla niiden syyt. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021.)



Kuvio 6. Lääketieteellisten laboratorioiden analyttinen kokonaisvirhe. Kokonaisvirhe on satunnaisen ja systemaattisten virheiden summa, jotka puolestaan edustavat harha- ja epätarkkuusarvoja. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021: 225–236 mukailen.)

Mittausalue ja lineaarisuus

Analyytin pitoisuusalue, jossa menetelmää voidaan käyttää käyttötarkoitukseensa soveltuvalla tavalla, kutsutaan mittausalueeksi. Kalibrointisuora on lineaarinen optimipitoisuusalueella. Vaste on lineaarinen pitoisuuteen nähden lineaarisella alueella. Mittausalueen alkupäässä rajoittavana tekijänä on menetelmän määritysraja. (Hägg 2016: 23.) Määritysrajalla tarkoitetaan pienintä analyytin pitoisuutta, jota voidaan luotettavasti mitata analyysimenetelmällä. (Abdel Ghafar & El-Masry 2021.) Mittausalueen loppupäässä rajoittavana tekijänä on analyysilaitteen kyky havaita analyytin pitoisuuden muutoksia. (Hägg 2016: 23.)

5 Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymys

Opinnäytetyön tarkoitus oli tehdä verifiointi Porvoon sairaalan laboratorion uudelle hyytymistutkimusanalyysiaattorille ja analysoida saatuja tuloksia. Sysmex CS-2500-hyytymistutkimusanalyysiaattori saatiin Porvoon sairaalan laboratorioon helmikuussa 2024.

Tämän jälkeen tehtiin analysaattorille verifiointi, jotta voisimme varmistua siitä, että se täyttää määritellyt vaatimukset ja laatuksiteerit sairaalan käyttötarkoituksissa ja olisi vertailukelpoinen ja yhdenmukainen HUS Diagnostiikkakeskuksen 21:n muun analysaattorin kanssa.

Opinnäytetyön tavoitteet oli todeta, että verifiointi oli onnistunut ja luotettava, ja näin analysaattori voitaisiin turvallisesti ottaa potilaskäyttöön.

Tutkimuskysymys on:

- Ovatko Sysmex CS-2500-hyytymistutkimusanalysaattorin antamat tulokset yhdenmukaisia ja luotettavia analyysituloksia verrattuna kontrollien tavoitearvoihin ja HUS Diagnostiikkakeskuksen alueen muihin vastaaviin laitteisiin?

6 Verifiointin toteutus

Aiheen opinnäytetyöllemme saimme Porvoon sairaalan laboratorion kemistiltä elokuussa 2023, kun tiedossa oli, että talven 2023–2024 aikana HUS Diagnostiikkakeskuksessa siirryttäisiin portaittain käyttämään Sysmex CS-2500 hyytymistutkimusanalysaattoria ACL TOP 750-laitteen sijaan. Verifiointi toteutettaisiin yhteistyössä Porvoon sairaalan kemistin kanssa. Kun tarvittavat näytteet Porvoon sairaalan laboratoriossa oli analysoitu, verrattiin mitattuja arvoja valmistajan ilmoittamiin toistuvuusominaisuuksiin kontrolliliuoksien osalta ja potilaspoolinäytteitä referenssilaitteelle, joka on Meilahden sairaalassa sijaitseva Sysmex CS-5100-analysaattori.

6.1 Aikataulu

Paneuduimme syksyn 2023 ja alkuvuoden 2024 aikana teoriaan hyytymisjärjestelmän, hyytymistutkimusten ja verifiointin suorittamisen osalta. Lisäksi otimme osaa erilaisiin työpajoihin, jotka antoivat lisävalmiuksia opinnäytetyöprosessissa.



Kuvio 7. Opinnäytetyön prosessi

Helmikuussa 2024 haimme HUS Diagnostiikkakeskukselta tutkimuslupaa, jotta voimme käyttää verifiointin tekoa ja sen tuloksia opinnäytetyössämme. Maaliskuussa saimme tietää, että hakemuksemme oli hyväksytty.

Helmikuun lopussa laite asennettiin Porvoon laboratorioon ja seuraavina päivinä opetelimme laitteen käyttöä. Maaliskuun alussa potilaspoolinäytteet tilattiin Meilahdesta ja pystyimme aloittamaan näytteiden analysoinnin ja verifiointin.

Maalis-huhtikuussa 2024 teimme tulosten analysointia ja raportointia ja viimeistelimme opinnäytetyömme (kuvio7).

6.2 Aineisto

Kaikille HUS Diagnostiikkakeskuksen aluelaboratorioille, myös Porvoon sairaalan laboratorioille, kerättiin Meilahden automaatiolaboratorion toimesta toukokuussa 2023 rinnakkaisverifiointeja varten määrättyjen tulostasojen sitraattiplasmanäytteitä. TT-näytteille oli tavoitteena kerätä potilasnäytteistä viiden eri pitoisuuden omaavia näytteitä, kutakin 30 kappaletta eli yhteensä 150 potilasnäytettä. Tulostasot jakautuivat seuraavasti: < 20 %, 20-69,9 %, 70-99,9 %, 100-129,9 % ja ≥ 130 %. Vastaavasti INR-näytteille kerättiin potilasnäytteitä viiteen eri kategoriaan. Tavoitteena oli kerätä 75 näytettä arvolla 1-1,99, 105 näytettä arvolla 2-2,49, 105 näytettä arvolla 2,5-2,99, 105 näytettä arvolla 3-3,99 ja 60 näytettä arvolla ≥ 4 eli yhteensä 450 näytettä.

FiDD-näytteitä kerättiin kuudelta eri pitoisuustasolta. Tavoitteena oli kerätä kutakin 75 kappaletta eli yhteensä 450 näytettä. Pitoisuudet jakautuivat seuraavasti: <500 ng/ml, 500-999 ng/ml, 1000-1999 ng/ml, 2000-4999 ng/ml, 5000-10000 ng/ml ja ≥ 10000

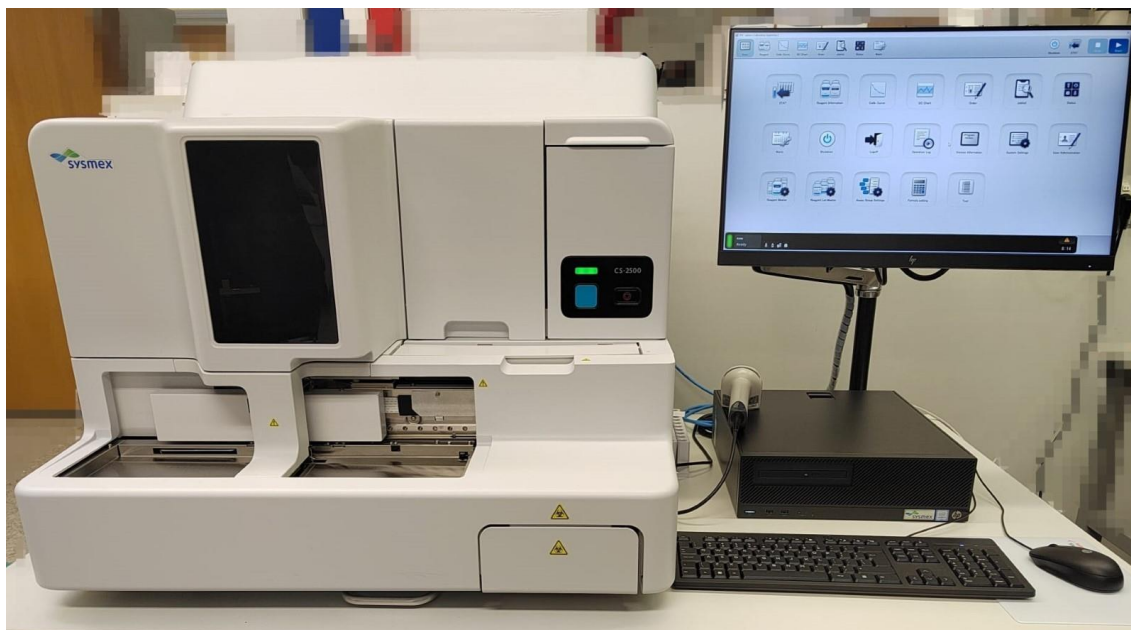
ng/ml. Tavoitteessa onnistuttiin vain osittain. Pitoisuuksia välillä 2000-4999 ng/ml saatiin kerättyä 72 kappaletta, pitoisuuksia välillä 5000-10000 ng/ml saatiin kerättyä 32 kappaletta ja pitoisuuksia ≥ 10000 ng/ml saatiin kerättyä 35 kappaletta. Muita pitoisuuksia onnistuttiin keräämään tavoiteltu määrä.

Näytteitä säilytetään -70°C :ssa, mutta tarvittaessa säilytystä voidaan joutua tekemään -20°C :ssa. Näistä kerätyistä plasmanäytteistä valmistetaan kymmeniä poolinäytteitä, joista voidaan alikvoida eli jakaa kullekin aluelaboratorioissa verifioitaville analysaattoreille identtiset näytealiquotit eli osanäytteet. Näytteet tulee säilyttää pakastettuina mitaushetkeen asti.

Sysmex CS-2500 laitteella on lisäksi omat kontrolliliuoksensa, joiden toistettavuutta mitataan noin kymmenen päivän ajan. Kontrolliliuoksia on kaksi eri pitoisuuden omaavaa, normaali ja abnormaali FiDD-, INR- sekä TT-tutkimuksille. Kontrollit analysoidaan kahdena eri ajankohtana päivässä siten, että joka kerralla analysointi tehdään kahteen kertaan peräkkäin.

6.3 Sysmex CS-2500 hyytymistutkimusanalysaattori

Sysmex CS-2500 hyytymislaitte (kuva 1) on sarjassaan pienempi hyytymistutkimusanalysaattori, jonka suorituskyky on noin 180 testiä tunnissa. Analysaattoriin mahtuu maksimissaan 50 näytettä kerrallaan. Automatisoidut näytemäärän tarkistukset ja hemolyyisin, ikteerisen ja lipeemisen näytteen havaitseminen minimoivat tarvetta manuaaliseen näytetarkastukseen. CS-2500-hyytymistutkimusanalysaattori käyttää hyytymis-, kromogeenisia-, immunoturbidimetrisiä- ja verihituleiden aggregaatiomäärityksiä. (Siemens Healthineers 2023.) Näistä ainoastaan hyytymismäärityksiä sekä immunoturbidimetrisiä määrityksiä käytetään Porvoon sairaalan laboratoriossa.



Kuva 1. Sysmex CS-2500-hyytymistutkimusanalyzaattori Porvoon laboratoriossa. (Heidi Kullberg)

Hyytymismääritys

CS-2500 käyttää optista tunnistusmenetelmää havaitakseen näyte-reaktioseoksen sameuden muutoksen koagulointiprosessin aikana. Tämä heijastuu sironneen valon intensiteetin muutoksena, kun fibrinogeeni muuttuu fibriniverkoksi. Valo osuu reaktioseokseen sen jälkeen, kun valodiodi vastaanottaa sironneen valon intensiteetin. Tästä johtuen, valon voimakkuus muuntuu sähköisiksi signaaleiksi ja sitä voidaan käyttää hyytymisajan määrittämiseen. Tällä menetelmällä mitataan esimerkiksi protrombiiniaika, APTT ja fibrinogeeni. (Siemens Healthineers 2023.)

Immunoturbidimetrinen määritys

Näyte-reagenssiseos sisältää keinotekoisia hiukkasia, jotka voivat aggregoitua, kun syntyy antigeeni-vasta-ainereaktio. Seos altistetaan korkean aallonpituuden omaavalle valolle ja aggregaattien muodostumisen aiheuttama muutos valon absorbanssissa havaitaan läpäisevän valon muutoksena. Tätä käytetään D-dimeerimäärityksissä. (Siemens Healthineers 2023.)

Reagensseina Sysmex CS-2500-hyytymistutkimusanalyzaattorissa käytetään TT- ja INR-tutkimuksille PT Owren-reagenssia ja FiDD-tutkimukselle D-Dimer INNOVANCE-reagenssia. Kontrolleina analyzaattorille TT- ja INR-tutkimuksille käytetään normaali-kontrollina Control Plasma N (Ctl N) ja abnormalina MRX Routine Abnormal Control

(MRX Abn) kontrolleja. FiDD-tutkimukselle käytetään INNOVANCE D-Dimer DDiCtl1- (normal) ja DDiCtl2- (abnormal) kontrolleja.

6.4 Verifiointin potilasvertailunäytteiden analysointi

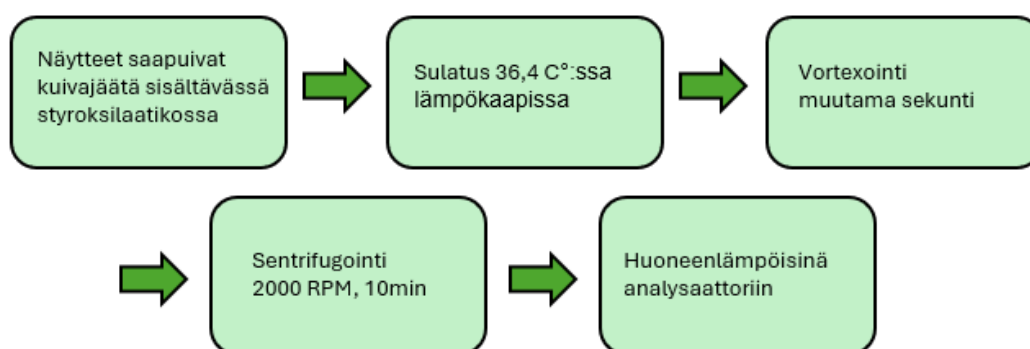
Verifiointipäivänä työ aloitettiin tekemällä kontrolliliuokset. Laboratoriovettä pipetoitiin 1 ml kontrollipulloihin, sekoitettiin varovasti ja sen jälkeen liuoksen annettiin tekeytyä 15–20 minuuttia. Valmiit kontrolliliuokset pipetoitiin suppiloihin, jotka asetettiin takaisin kontrollipulloihin. Analysaattorin kontrollitelineessä kaikki liuokset tulee olla suppiloissa, jotta analysaattori ylettyy pipetoimaan. Verifiointissa käytettyjen kontrollien eränumerot olivat Control Plasma N 507941, MRX Routine Abnormal Control (MRX Abn) 552301, DDiCtl1 575611 ja DDiCtl2 575511. PT-owrens-reagenssi oli tehty edellisenä päivänä, sillä reagenssin tulee seistä 24 tuntia jääkaappilämpötilassa ennen käyttöönottoa. D-dimeerin reagensseille asetettiin haihtumisenestokorkit. Haihtumisenestokorkit pidentävät reagenssin käyttöaika. Verifiointissa käytettyjen reagenssien eränumerot ovat PT Owren-reagenssilla 552026 ja D-Dimer INNOVANCE:lla 568833 (taulukko 3). Ennen kontrollien analysointia suoritettiin vielä anturin huuhtelu, joka tehdään päivittäin, jotta anturi pysyisi kosteana.

Kontrollit asetettiin kontrollitelineessä analysaattoriin. Muutaman minuutin kuluttua tulokset olivat valmiita, ja kontrollit pystyttiin analysoimaan TT-, INR- ja FiDD-tutkimuksille. Kaikki tasot analysoitiin duplikaattina. Kontrollien tulokset olivat lähellä tavoitearvojaan, joten potilaspoolinäyte prosessi voitiin aloittaa.

Taulukko 3. Verifiointissa käytettyjen reagenssejen ja kontrollien LOT-numerot ja eräpäivät

reagenssi	eränumero	viimeinen käyttöpäivä
INNOVANCE D-Dimer	568833	45417
PT Owren	552026	46142
Kontrolli		
INNOVANCE D-Dimer:		
DDiCtl1	575611	45910
DDiCtl2	575511	45910
TT/INR:		
Control Plasma N (Ctl N)	507941	46107
MRX Abn	552301	47492

Potilaspoolinäytteet saapuivat Porvooseen klo 9 aikaan styroksilaatikoissa, joissa oli kuivajäätä, joka säilytti näytteet -70 asteisina, kunnes oli sopiva hetki aloittaa potilasnäytevertailuprosessi. P-INR-tutkimuksia varten oli lähetetty 30 näyteputkea, korkeita P-TT-arvoja varten oli lähetetty neljä poolinäyteputkea, sillä P-INR-tutkimuksista saadaan automaattisesti myös P-TT-arvot. P-FiDD-tutkimuksia varten Porvooseen lähetettiin 30 poolinäyteputkea. Näytteet tuli pyrkiä sulattamaan mahdollisimman nopeasti, joten näyteputket nostettiin sulatukseen 36,4 asteiseen lämpökaappiin välillä näyteputkia käännellen. Tämän jälkeen näyteputket sekoitettiin muutaman sekunnin ajan vortexilla ja lopuksi näyteputket asetettiin sentrifugiin, jossa ne sentrifugoitiin nopeudella 2000 RPM kymmenen minuutin ajan. Näytteiden tulee olla huoneenlämpöisiä analysoidessa, joten sentrifugoinnin jälkeen ne saivat vielä hetken seistä pöydällä, koska sentrifugi viilensi niitä hiukan. Kuviossa 8 on havainnollistettu näytteiden käsittely ennen analysointia.



Kuvio 8. Näytteiden käsittely ennen analysointia.

Jokainen näyte analysoidiin vain kerran. Näytteille tehtiin käsin pyynnöt koneelta, jossa määriteltiin se, mitä tutkimuksia milteenkin kuljetinpaikalta tehtäisiin. Näytteet asetettiin mikronäytekuljettimiin ja laite pystyi lukemaan näyteputken kyljestä viivakoodin. FiDD F1-F5 näytteiden tulokset olivat niin korkeat (pitoisuus ≥ 10000 ng/ml) että analysaattori ei antanut tuloksia (liite 1). (Joblist näkymässä luki "review"). Analysaattori ilmoitti yksityiskohdissa "antigen excess", eli "liikaa antigeenia" näytteessä. Ohjeista tulkittiin, että näyte tulee laimentaa tässä tapauksessa. Analysaattorin valmistajan tarjoamassa koulutuksessa opittiin, että FiDD-näytteet laimennetaan 1:16. Laimennospyyntö tehtiin manuaalisesti analysaattorille ja näytteet analysoidiin uudestaan. Tämän analysoinnin jälkeen saatiin tulokset laimennetusta näytteestä.

Lopuksi tulokset siirrettiin usb-muistitikulle. Kemisti siirsi tiedot Validation Manager-ohjelmaan, jossa esimerkiksi referenssilaitteen tulokset olivat valmiina ja niitä voitiin heti

verrata Porvoossa analysoituihin näytteisiin. Tämän mukaan verifiointi meni todella hyvin, eikä mitään poikkeamia ilmennyt, joita olisi pitänyt alkaa selvittää ja kirjoittaa auki.

Kontrollinäytteitä analysoitiin vielä tämän vertailun lisäksi kymmenen päivän ajan.

Tämä mahdollisti sen, että sarjojen sisäistä CV%:a ja sarjojen välistä CV%:a pystyttiin analysoimaan.

6.5 Mittausparametrit ja analysointimenetelmät

Tässä opinnäytetyössä käytetään määrällistä- eli kvantitatiivista- eli tilastollista tutkimusmenetelmää. Verifiointia ja sen onnistumista tarkastellaan saaduilla analyysituloksilla. Tarkkuus saadaan riippumattomien testitulosten välisellä yhdenmukaisuudella. Käytännössä mittaamme epätarkkuutta eli keskiarvon vaihtelun astetta. Tämä voidaan ilmoittaa keskihajontana (SD) tai variaatiokertoimenä (CV, keskiarvo jaettuna keskihajonnalla), joka yleensä ilmaistaan prosentteina (%CV). (Gardiner ym. 2021a.)

Verifiointin potilasvertailunäytteiden tuloksia verrataan Bland Altman ja Passing-Bablok analyyseillä, sekä saadun variaatiokertoimen avulla asetettuihin variaatiokertoimen rajoihin. Laittevalmistajan kontrolliliuoksien turvin sarjojen sisäisiä ja sarjojen välisiä tuloksia. Kontrollien analysoinnissa käytetään lisäksi Levey-Jennings analyysiä, joka perustuu keskihajonnan määrittelemiін rajoihin.

Keskiarvo

Keskiarvo eli mean saadaan laskemalla arvojen summa ja jakamalla summa arvojen lukumäärällä. Mitä enemmän arvoja, sen vakaampi suure keskiarvo on. Keskiarvo on monen tilastollisen kaavan perussuureita. (Heikkilä 2014: 83,86.)

Keskihajonta

Keskihajonta eli standard deviation (SD) kuvailee arvojen hajontaa suhteessa keskiarvoon eli sitä, kuinka kauas ne asettuvat keskiarvosta. Keskihajonnan funktio löytyy valmiina Excelissä. (Heikkilä 2014: 86.)

Variaatiokerroin

Variaatiokerroin eli suhteellinen kerroin (CV%) mahdollistaa jopa kahden eri mittayksikön tuloksien vertailua keskenään. Variaatiokerroin lasketaan jakamalla keskihajonta

keskiarvolla ja kertomalla vastaus sadalla prosentilla. Vastaus annetaan prosentteina. (Heikkilä 2014: 87.)

Pearsonin korrelaatiokerroin ja selitysaste

Pearsonin korrelaatiokerroin (r) kuvaa lineaarista riippuvuutta vähintään kahden muuttujan välillä. Arvot vaihtelevat välillä -1 ja $+1$. Kun arvo on lähellä $+1$:ä on riippuvuus positiivinen ja voimakas eli muuttujat kasvavat yhdessä. Arvo -1 sen sijaan kuvaa negatiivisesti voimakasta riippuvuutta eli muuttujat vähenevät yhdessä. Jos arvo on 0 , muuttujien välillä ei ole havaittavissa riippuvuutta. Pearsonin korrelaatiokerroin lasketaan kaavalla. Excelissä sille on oma funktio. (Kestilä-Kekkonen 2023.) Selitysaste eli Pearsonin korrelaatiokertoimen neliö (r^2) kertoo prosentteina kuinka paljon muuttujat selittävät toistensa varianssia (KvantiMOTV 2004).

Bland Altman-tasovertailu-kuvaaja

Bland Altman-kuvaaja on tehokas graafinen työkalu kahden mittaustekniikan vertailuun ja kahden tietokokonaisuuden välisen sopimuksen arviointiin. Y-akselilla on kahden mittauksen suhteellinen ero ($A-B$) ja x-akselilla on kahden mittauksen keskiarvo $((A+B)/2)$. Erot voidaan myös ilmaista prosentteina akselilla olevista arvoista $((A-B)/\text{keskiarvo} \%)$, kuten suorittamassamme verifiointissa. Toisin sanoen, kahden mittauksen erot esitetään niiden keskiarvoja vastaan. Kuvaamalla erotusta keskiarvoa vastaan voidaan myös tutkia mittausvirheen ja todellisen arvon välistä mahdollista suhdetta. Kuvaaja kuvaa kahden kvantitatiivisen mittauksen välistä sopimusta. Sopimusrajan mukaan, 95 % tuloksista tulisi olla $\pm 1,96$ SD:n (keskihajonta) sisällä eron keskiarvosta (bias). Suositelluin tapa käyttää Bland Altman-kuvaajaa on, että etukäteen on määritetty suurimpien hyväksyttävien erojen rajat (bias tavoite). (Giavarina 2015.)

Passing-Bablok

Passing-Bablok-regressioanalyysi on lineaarinen regressiomenetelmä. Tulokset esitetään sirontakaaviolla ja regressiosuoralla sekä regressioyhtälöllä, jossa leikkauspiste edustaa vakio- ja kaltevuuden suhteellista mittausvirhettä. Regressioyhtälö on $y = a + bx$, jossa y on selitettävän muuttujan arvo, x on selittävän muuttujan arvo, a on vakio-termi (leikkauspiste) ja b on regressiokerroin (regression coefficient). Regressiokerroin ilmaisee, kuinka paljon selitettävän arvo muuttuu, kun selittävän muuttujan arvo muuttuu yhden yksikön. Jos regressioviiva on laskeva, on yhteys negatiivinen ja jos se on

nouseva, on yhteys positiivinen. Jos regressiokerroin eli kulmakerroin on nolla ei muuttujien välillä ole yhteyttä. Vakiotekijä kertoo mikä selitettävän muuttujan arvo on, kun selittävän muuttujan arvo on 0. Regressiokerroin ja leikkauspiste lasketaan 95 %:n luottamusvälillä. Luottamusväli eli confidence interval (CI) kertoo millä välillä kaikki näytteet todennäköisesti sijaitsisivat, kun sitä arvioidaan tehtyjen näytteiden arvoilla. Passing-Bablok-regressioanalyysissä on tärkeää riittävä näytelukumäärä ja suositellaankin vähintään kolmeakymmentä näytettä. Leikkauspisteen ja regressiokertoimen 95 %:n luottamusvälit selittävät, jos niiden arvo poikkeaa arvosta nolla (leikkaus) ja arvosta yksi (kaltevuus) vain sattumalta. (Bilić-Zulle 2011; Heikkilä 2014: 104; Kaakinen & Ellonen 2024; MedCalc 2024)

Levey-Jennings

Levey-Jennings kaavioita käytetään usein laboratorioissa, erityisesti terveydenhuoltoalalla, jotta voidaan varmistaa, että testimenetelmät ovat vakaita. Laboratoriotestiä varten valitaan kontrolli. Useimmissa tapauksissa kontrollilla on tunnettu, todellinen arvo. Kontrolli suoritetaan laboratoriotestissä säännöllisesti. Kukin kontrollitulos merkitään kaavioon. Laskettua keskihajontaa käytetään sopimusrajojen asettamiseen. Levey-Jennings-kaavion tulkinnassa käytetään erityisiä sääntöjä, joita kutsutaan Westgardin säännöiksi. (McNeese 2010.)

Levey-Jennings-kaaviossa x-akselille on yleensä piirretty kuukauden päivät ja y-akselille kontrollihavainnot. Oikealla on Gaussin tai "kellon" muotoinen käyrä käännettynä kyljelleen, jotta voidaan osoittaa käyrän korrelaatio kaavion kanssa. Tämä tarkoittaa sitä, että vähemmän tuloksia pitäisi näkyä kaavion ylä- ja alareunoissa, koska Gaussin käyrä on ohuempi kauempana keskiarvosta. Gaussin käyrä voidaan myös jättää pois kokonaan. Tarkastelemalla kaavioon piirrettyjä tietoja voidaan määrittää, ovatko testitulokset hallinnassa ja tarkkoja vai ovatko testitulokset hallitsemattomia ja siten huonosti hyväksyttäviä. (LabCe 2024.)

Validation Manager-ohjelma

HUS Diagnostiikkakeskus käyttää verifiointissa ohjelmistoa nimeltään Validation Manager. Validation Manager on pilvipohjainen ohjelmistopalvelu, joka automatisoi laboratoriomenetelmien ja -instrumenttien tarkastukset ja validoinnit (Finbiosoft 2024).

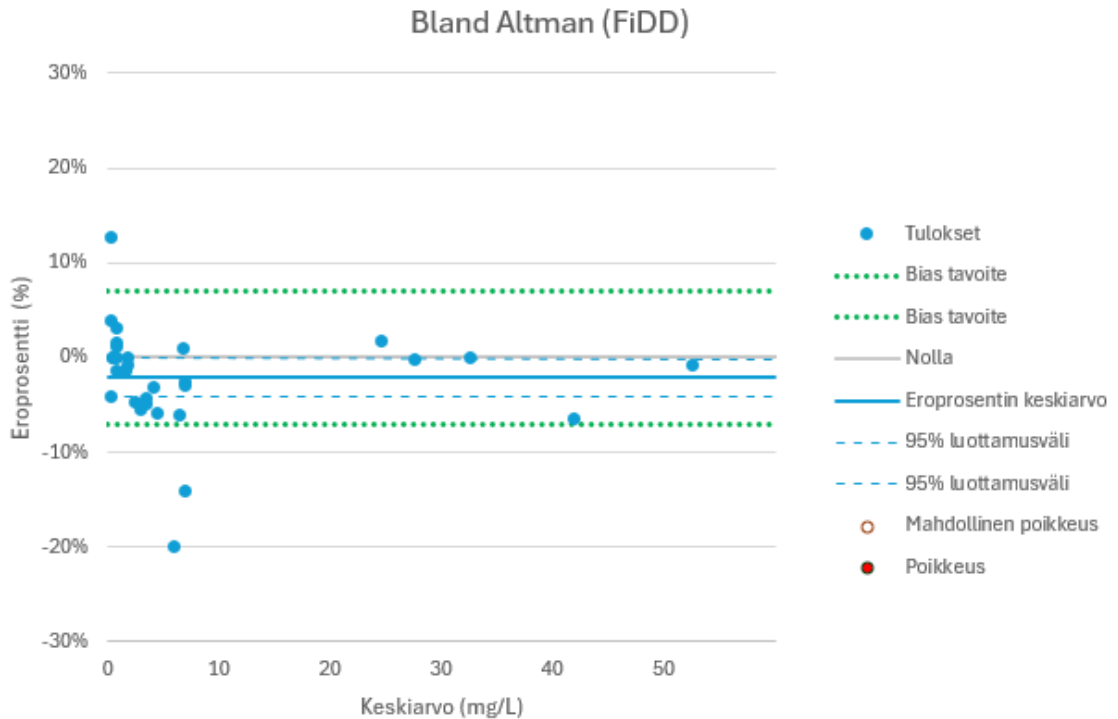
7 Tulokset ja niiden tarkastelu

Tulokset ja niiden tarkastelu esitetään seuraavaksi tutkimuksittain. Aluksi tarkastellaan FiDD-tutkimuksen tuloksia, sitten INR-tutkimus ja lopuksi TT-tutkimus. Jokaisen tutkimuksen kohdalla esitetään ensin potilaspoolinäytteiden avulla saatuja tuloksia ja sitten kontrollinäytteiden avulla saatuja sarjojen sisäisen toistettavuuden ja sarjojen välisen toistettavuuden tuloksia. Tulokset on saatu käyttämällä exceliä. Passing-Bablok regressiosuora ja Levey-Jennings-kaavio vaativat excelissä Analyse-It®-lisätyökalun, jonka sai asennettua ilmaiseksi 15:n päivän ajaksi.

7.1 FiDD tulokset

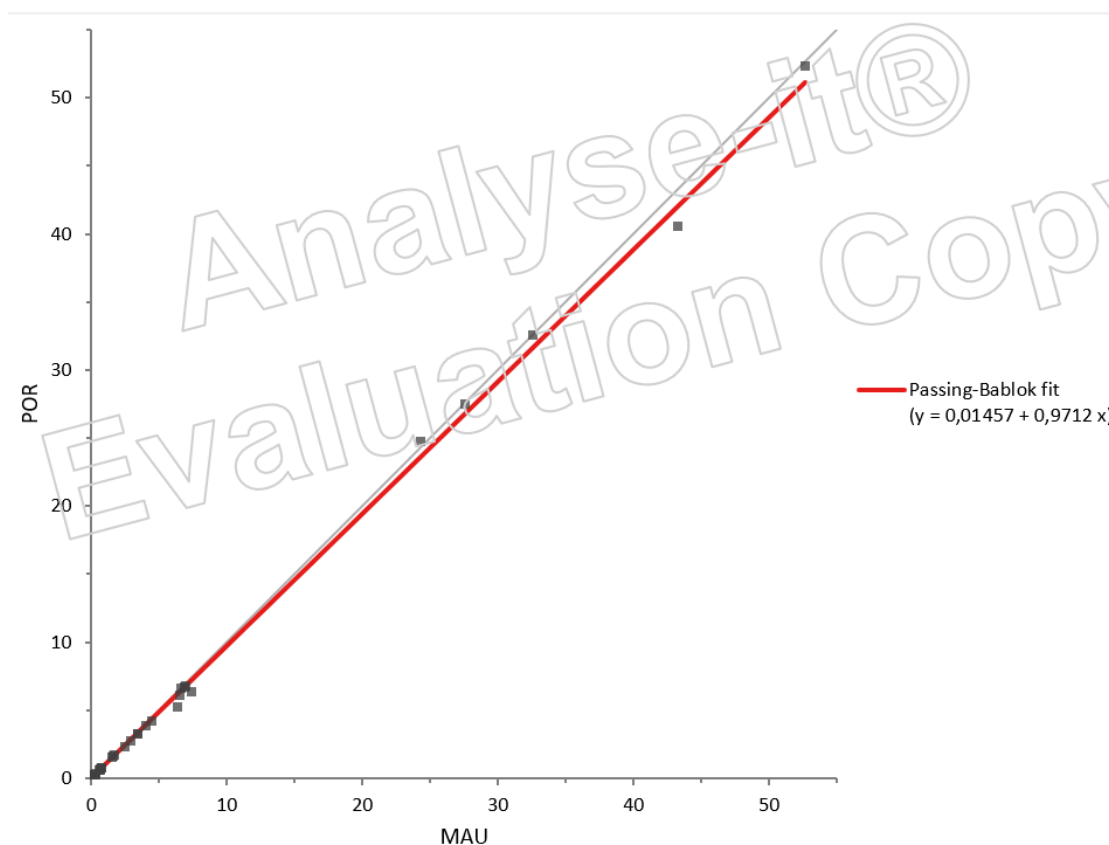
7.1.1 Potilaspoolinäyte vertailu

Kuviossa 9 on FiDD-tutkimuksen Bland Altman kuvaaja. Kuvaajassa x-akselilla on Porvoon ja Meilahden tulosten keskiarvot. Arvot x-akselilla ovat 0–50 mg/L. Y-akselilla on Porvoon ja Meilahden tulosten välinen suhteellinen ero prosentteina. Arvot y-akselilla ovat -30–30 %. Eroprosentin keskiarvo Porvoon ja Meilahden tuloksista on -2,05 %. Meilahden antama bias tavoite on 7 %, eli toisin sanoen 0 ± 7 %. Suurin osa tuloksista sijaitsevat kuvaajan alkupäässä, sillä arvot (mg/L) olivat suurimmaksi osaksi melko matalia. 25 näytteen keskiarvo oli 0,24–6,89 mg/L välillä, kun taas viidellä näytteellä keskiarvo oli 24,51–52,49 mg/L välillä. Näiden viiden näytteen tulokset sijoittuvat tämän takia enemmän oikealle kuvaajassa. Analysoitaessa kuvaajaa, voimme todeta, että suurin osa tuloksista ovat tavoitteen sisällä. Kolmella tuloksella eroprosentti oli 12,77 %, -13,99 % ja -19,91 %. Nämä sijoittuvat tavoitteen ulkopuolella. Tulokset eivät kuitenkaan ole merkittäviä, sillä suurin osa tuloksista ovat tavoitteissa.



Kuvio 9. Bland Altman kuvaaja FiDD-näytevertailussa.

Kuviossa 10 on FiDD-tutkimuksen Passing-Bablok regressioanalyysi. Passing-Bablok regressiosuoran yhtälö on $y=0,01457 + 0,9712x$, jonka regressiokerroin on 0,9712 ja y:n leikkauspiste eli vakiotekijä on 0,01457. Y on selitettävä muuttuja eli Porvoon laboratorion CS-2500-laite ja x on selittävä muuttuja eli Meilahden CS-5100-referenssilaitte. Koska regressiokerroin on lähellä arvoa yksi, voidaan päätellä, että menetelmät ovat voimakkaassa riippuvuussuhteessa toisiinsa eli saavat samanlaisia tuloksia. Koska vakiotekijä on 0,01457, voimme hypoteettisesti päätellä, että jos Gold-laite saisi P-FiDD-tutkimuksessa 0,00 mg/l, saisi Porvoon laboratorion laite tuloksena 0,02 mg/l. Luottamusväliksi (95 %) leikkauspisteelle saatiin arvot välillä -0,00749 ja 0,043, jotka ovat hyvin lähellä vakiotekijää 0,01457 ja regressiokertoimen (0,97129) luottamusväli oli välillä 0,938 ja 0,999. Toisin sanoen luottamusväli (kuviossa 8 harmaa viiva) tekee lasketuista luvuista luotettavan, koska se on pieni leikkauspisteen ja regressiokertoimen osalta.



Kuvio 10. Passing-Bablok regressiosuora FiDD-näytevertailussa.

Kun Porvoon sairaalan hyytymistutkimusanalysaattorin ja Meilahden CS-5100-analysaattorin antamia FiDD-tuloksia verrataan Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla saadaan arvoksi 0,999. Tästä voidaan päätellä, että tutkimuksilla on keskenään voimakas positiivinen lineaarinen riippuvuus eli ne kasvavat samassa suhteessa. Selitysasteen (r^2) arvoksi saatiin 99,9 %. Toisin sanoen Porvoon sairaalan laboratorion CS-2500-analysaattori selittää 99,9 % CS-5100 Gold-laitteella saatuja tuloksia.

7.1.2 Sarjan sisäinen toistettavuus

Sarjan sisäistä toistettavuutta (CVsis) arvioitiin laitevalmistajan kontrolliliuosten antamien tulosten avulla. Kontrollit analysoitiin kaksi kertaa peräkkäin aamuisin ja kaksi kertaa peräkkäin iltapäivisin. Eli yhden päivän aikana saatiin neljä tulosta. Variaatiokerrointa verrattiin HUS Diagnostiikkakeskuksen asettamiin tavoitteisiin (taulukko 4). FiDD-tutkimuksen osalta tavoiteltava arvo on sekä matalalle (normal), että korkealle (abnormal) kontrollille korkeintaan 8 %. Verifiointissa arvoiksi saatiin matalalle 2,75 % ja korkealle 2,84 % eli kummatkin pysyivät hyvin tavoitteessa.

Taulukko 4. Sarjan sisäinen toistettavuus hajontalukuina.

FiDD kontrollit	Keskiarvo	SD	CV%	Valmistajan ilmoittama CV% tavoite
Matala kontrolli	0,317	0,0087	2,75	8
Korkea kontrolli	2,95	0,0835	2,84	8

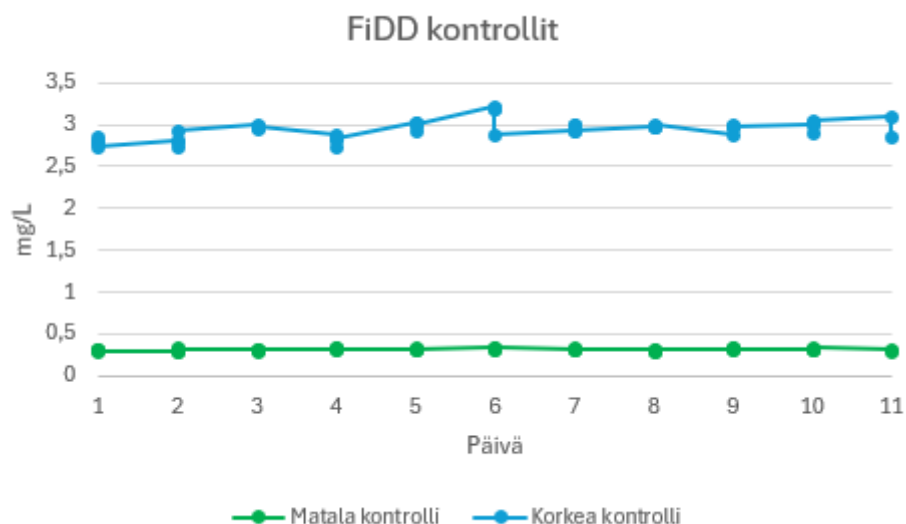
7.1.3 Sarjan välinen toistettavuus

Sarjojen välistä toistettavuutta (CVväl) arvioitiin laitevalmistajan kontrolliliuosten antamien tulosten avulla. Kontrolleja analysoitiin yhdentoista päivän ajan. Kontrollit analysoitiin kaksi kertaa aamulla ja kaksi kertaa iltapäivällä. Eli päivän aikana saimme neljä tulosta. Variaatiokerrointa verrattiin HUS Diagnostiikkakeskuksen asettamiin tavoitteisiin (taulukko 5). FiDD-tutkimuksen osalta tavoiteltava arvo on sekä matalalle (normal), että korkealle (abnormal) kontrollille korkeintaan 8 %. Verifiointissa arvoiksi saatiin matalalle 3,33 % ja korkealle 4,26 % eli kummatkin pysyivät hyvin tavoitteessa.

Taulukko 5. Sarjojen välinen toistettavuus.

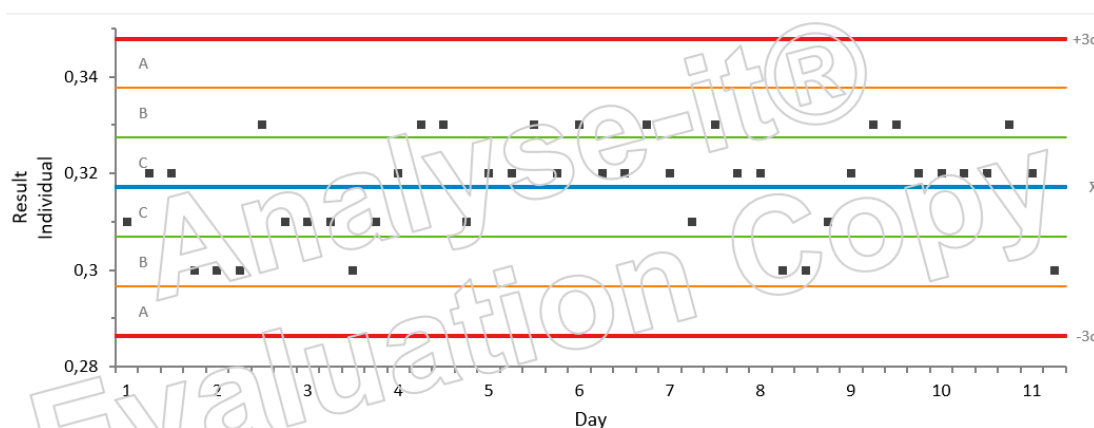
FiDD kontrollit	Keskiarvo	SD	CV%	Valmistajan ilmoittama CV% tavoite
Matala kontrolli	0,317	0,0106	3,33	8
Korkea kontrolli	2,95	0,125	4,26	8

Kuviossa 11 on analysoitu molemmat FiDD-tutkimuksen kontrollit yhdentoista päivän ajan. Matala kontrolli (normal) on saanut melko samankaltaisia arvoja eri päivien aikana. Sarjan keskihajonta on 0,0106 joten voimme ennustaa, että tulokset poikkeavat hyvin vähän keskiarvosta. Kuviota tarkasteltaessa, voimme todeta, että poikkeamia ei juurikaan ole havaittavissa. Korkea kontrolli (abnormal) sai hieman enemmän variaatiota tuloksiin. Sarjan keskihajonta on 0,125, eli korkeampi kuin matalan kontrollin keskihajonta. Tästä voimme olettaa, että tuloksissa on enemmän poikkeavuuksia keskiarvoon verrattuna.



Kuvio 11. FiDD kontrollit. Sarjojen välinen toistettavuus.

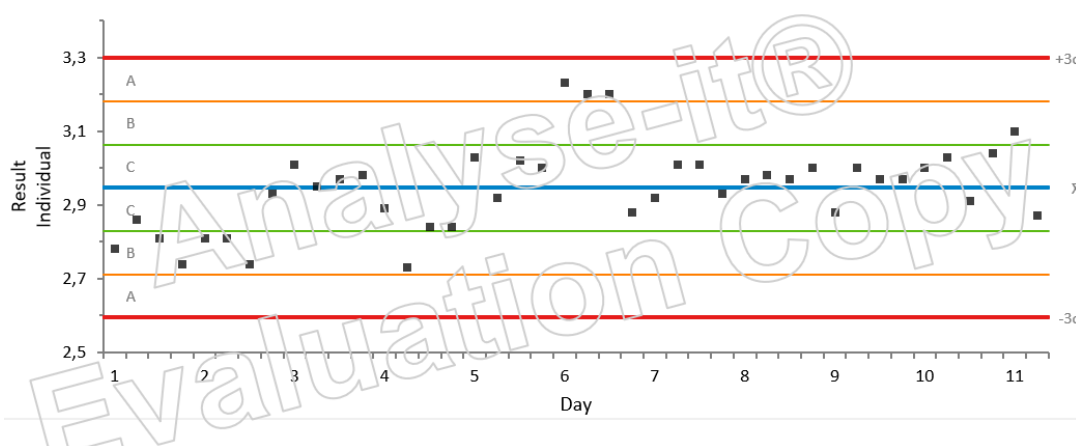
Kuviossa 12 on havainnollistettu Levey-Jennings analyysin avulla, kuinka FiDD-tutkimuksen kontrollien matalat arvot asettuvat noin 11 päivän aikana suhteessa keskiarvoonsa. Tulokset asettuvat tasaisesti keskiarvonsa ympärille (sininen viiva) koko mittausajanjakson ajan eli mittaustulokset eivät kehitä mitään trendiä ajan kuluessa. Myöskään ei ole havaittavissa satunnaisia eikä systemaattisia virheitä. Arvoista 25 kappaletta asettuu 1 SD:n ja -1SD:n välille, kun taas 17 kappaletta arvoista asettuu 2 SD:n ja -2 SD:n välille.



Kuvio 12. Levey-Jennings analyysi FiDD-kontrollien matalista arvoista

Kuviossa 13 on havainnollistettu Levey-Jennings analyysin avulla, kuinka FiDD-tutkimuksen kontrollien korkeat arvot asettuvat noin 11 päivän aikana suhteessa keskiarvoonsa. Tulokset asettuvat suhteellisen tasaisesti keskiarvonsa ympärille (sininen viiva) koko mittausajanjakson ajan eli mittaustulokset eivät kehitä mitään trendiä ajan

kuluessa. On havaittavissa muutama satunnainen virhe, mutta ei systemaattisia virheitä. On normaalia ja hyväksyttävää, että 5 % arvoista ei asetu 2 SD:n tai -2SD:n sisäpuolelle. Tässä tapauksessa 3 kappaletta arvoista eli hieman yli 7 % arvoista on 2 SD:n ulkopuolella. Kuitenkin arvoista 31 kappaletta asettuu 1 SD:n ja -1SD:n välille, kun taas vain 8 kappaletta arvoista asettuu 2 SD:n ja -2 SD:n välille.

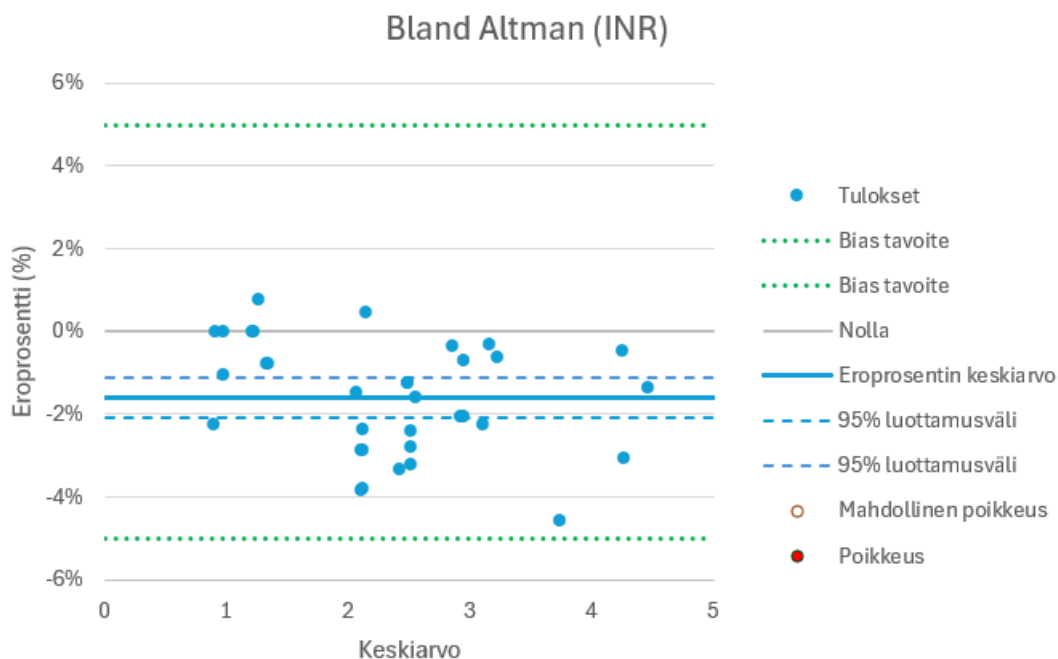


Kuvio 13. Levey-Jennings analyysi FiDD-kontrollien korkeista arvoista

7.2 INR tulokset

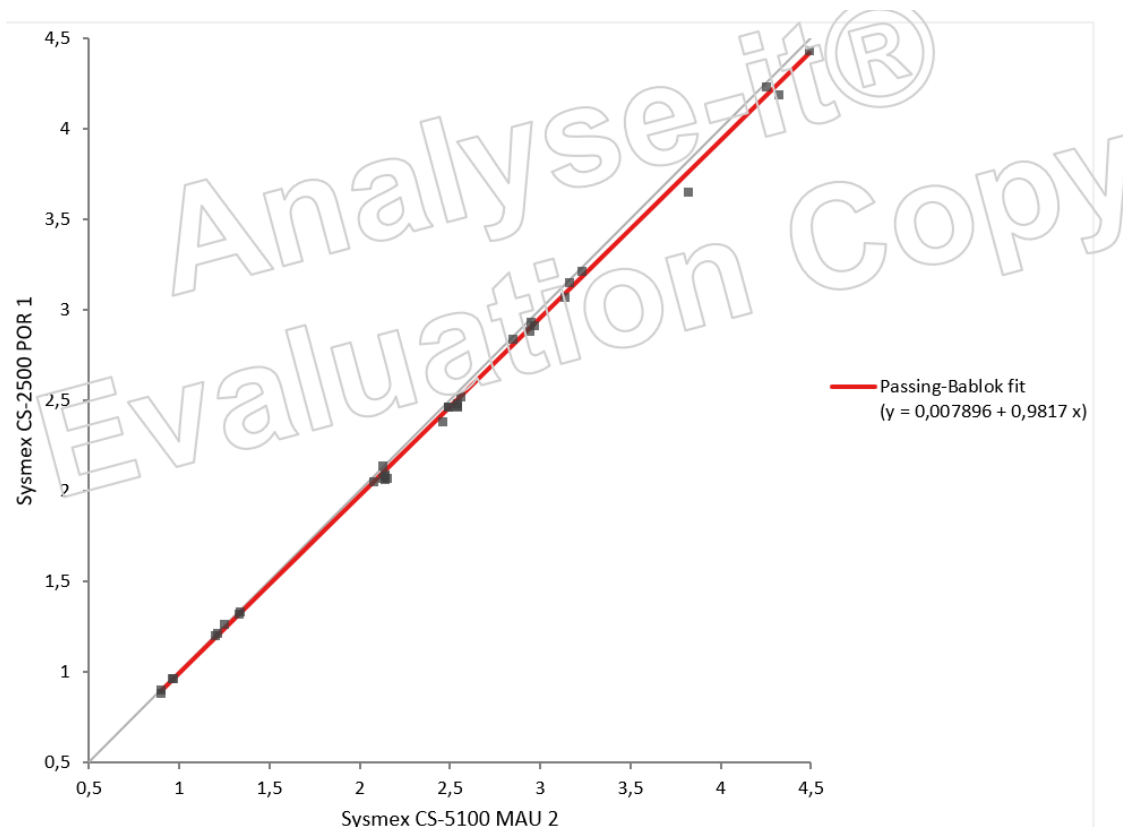
7.2.1 Potilaspoolinäyte vertailu

Kuviossa 14 on INR-tutkimuksen Bland Altman kuvaaja. Bland Altman kuvaajassa x-akselilla on Porvoon ja Meilahden tulosten keskiarvot. Arvot x-akselilla ovat 0–5. Y-akselilla on Porvoon ja Meilahden tulosten välinen suhteellinen ero prosentteina. Arvot y-akselilla ovat -6–6 %. Eroprosentin keskiarvo Porvoon ja Meilahden tuloksista on -1,59 %. Meilahden antama bias tavoite on 5 %, eli toisin sanoen 0 ± 5 %. Tulokset jakautuvat melko tasaisesti kuvaajaan, sillä näytteitä oli kerätty viideltä eri tasolta. Kuvaajasta näkee sen, että suurimmalla osalla näytteistä on ollut arvo 2–3. Analysoitaessa kuvaajaa, voimme todeta, että kaikki tulokset ovat tavoitteen sisällä.



Kuvio 14. Bland Altman kuvaaja INR-näytevertailussa.

Kuviossa 15 on INR-tutkimuksen Passing-Bablok regressioanalyysi. Passing-Bablok regressiosuoran yhtälö on $y=0,007896 +0,9817x$, jonka regressiokerroin on 0,9817 ja y:n leikkauspiste eli vakiotekijä on 0,007896. Y on selitettävä muuttuja eli Porvoon laboratorion CS-2500-laite ja x on selittävä muuttuja eli Meilahden CS-5100-referenssi-laite. Koska regressiokerroin on lähellä arvoa yksi, voidaan päätellä, että menetelmät ovat voimakkaassa riippuvuussuhteessa toisiinsa eli saavat samanlaisia tuloksia. Koska vakiotekijä on 0,007896, voimme hypoteettisesti päätellä, että jos Gold-laite saisi P-INR-tutkimuksessa 0,00, saisi Porvoon laboratorion laite tuloksena 0,01. Luottamusväliksi (95 %) leikkauspisteelle saatiin arvot välillä -0,0343 ja 0,0363, jotka ovat hyvin lähellä vakiotekijää 0,007896 ja regressiokertoimen (0,9817) luottamusväli oli välillä 0,965 ja 1,00. Toisin sanoen luottamusväli (kuviossa 10 harmaa viiva) tekee laske-
tuista luvuista luotettavan, koska se on pieni leikkauspisteen ja regressiokertoimen osalta.



Kuvio 15. Passing-Bablok regressiosuora INR-näytevertailussa.

Kun Porvoon sairaalan hyytymistutkimusanalysointilaitteen ja Meilahden CS-5100-analysointilaitteen antamia INR-tuloksia verrataan Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla saadaan arvoksi 0,999. Tästä voidaan päätellä, että tutkimuksilla on keskenään voimakas positiivinen lineaarinen riippuvuus eli ne kasvavat samassa suhteessa. Selitysasteen (r^2) arvoksi saatiin 99,9 %. Toisin sanoen Porvoon sairaalan laboratorion CS-2500-analysointilaitteella selittää 99,9 % CS-5100 Gold-laitteella saatuja tuloksia.

7.2.2 Sarjan sisäinen toistettavuus

Sarjan sisäistä toistettavuutta (CVsis) arvioitiin laitevalmistajan kontrolliliuosten antamien tulosten avulla. Kontrollit analysoitiin kaksi kertaa peräkkäin aamuisin ja kaksi kertaa peräkkäin iltaapäivisin. Eli yhden päivän aikana saatiin neljä tulosta. Variaatiokerrointa verrattiin HUS Diagnostiikkakeskuksen asettamiin tavoitteisiin (taulukko 6). INR-tutkimuksen osalta tavoiteltava arvo on sekä matalalle (normal), että korkealle (abnormal) kontrollille korkeintaan 2 %. Arvoiksi verifiointissa saatiin matalalle 0,44 % ja korkealle 0,55 % eli kummatkin pysyivät hyvin tavoitteessa.

Taulukko 6. Sarjan sisäinen toistettavuus hajontalukuina.

INR kontrollit	Keskiarvo	SD	CV%	Valmistajan ilmoittama CV% tavoite
Matala kontrolli	1,03	0,0045	0,44	2
Korkea kontrolli	2,58	0,0141	0,55	2

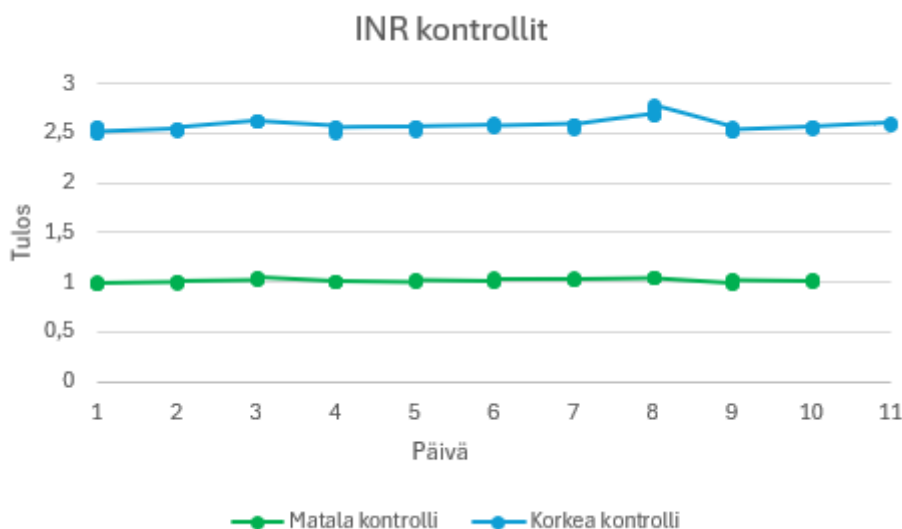
7.2.3 Sarjan välinen toistettavuus

Sarjojen välistä toistettavuutta (CVväl) arvioitiin laitevalmistajan kontrolliliuosten antamien tulosten avulla. Kontrolleja analysoitiin yhdentoista päivän ajan. Kontrollit analysoitiin kaksi kertaa aamulla ja kaksi kertaa iltapäivällä. Eli päivän aikana saimme neljä tulosta. Variaatiokerrointa verrattiin HUS Diagnostiikkakeskuksen asettamiin tavoitteisiin (taulukko 7). INR-tutkimuksen osalta tavoiteltava arvo on sekä matalalle (normal), että korkealle (abnormal) kontrollille korkeintaan 3,5 %. Arvoiksi verifiointissa saatiin matalalle 1,84 % ja korkealle 2,29 % eli kummatkin pysyivät hyvin tavoitteessa.

Taulukko 7. Sarjojen välinen toistettavuus.

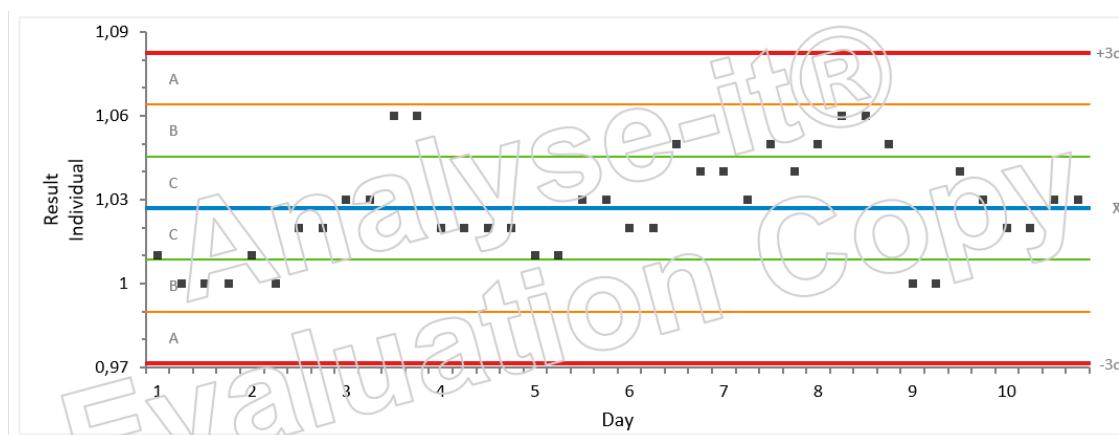
INR kontrollit	Keskiarvo	SD	CV%	Valmistajan ilmoittama CV% tavoite
Matala kontrolli	1,03	0,0189	1,84	3,5
Korkea kontrolli	2,58	0,059	2,29	3,5

Kuviossa 16 on analysoitu molemmat INR-tutkimuksen kontrollit. Matala kontrolli (normal) analysoitiin kymmenen päivän ajan ja korkea kontrolli (abnormal) analysoitiin yhdentoista päivän ajan. Sekä matala kontrolli että korkea kontrolli on saanut melko samankaltaisia arvoja eri päivien aikana. Matalan kontrollin keskihajonta on 0,0189 ja korkean kontrollin keskihajonta on 0,059. Keskihajonnan tuloksista voimme ennustaa, että tulokset poikkeavat hyvin vähän keskiarvosta. Kuviota tarkasteltaessa, voimme todeta, että poikkeamia ei juurikaan ole havaittavissa kummassakaan kontrollissa.



Kuvio 16. INR kontrollit. Sarjojen välinen toistettavuus.

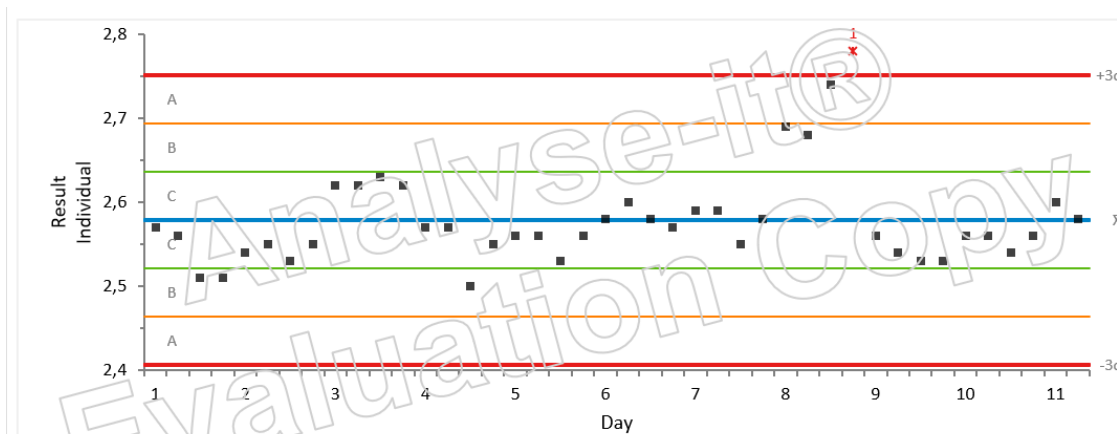
Kuviossa 17 on havainnollistettu Levey-Jennings analyysin avulla, kuinka INR-tutkimuksen kontrollien matalat arvot asettuvat noin 11 päivän aikana suhteessa keskiarvoonsa. Tulokset asettuvat tasaisesti keskiarvonsa ympärille (sininen viiva) koko mittausajanjakson ajan eli mittaustulokset eivät kehitä mitään trendiä ajan kuluessa. Myöskään ei ole havaittavissa satunnaisia eikä systemaattisia virheitä. Arvoista 26 kappaletta asettuu 1 SD:n ja -1SD:n välille, kun taas 14 kappaletta arvoista asettuu 2 SD:n ja -2 SD:n välille.



Kuvio 17. Levey-Jennings analyysi INR-kontrollien matalista arvoista

Kuviossa 18 on havainnollistettu Levey-Jennings analyysin avulla, kuinka INR-tutkimuksen kontrollien korkeat arvot asettuvat noin 11 päivän aikana suhteessa keskiarvoonsa. Tulokset asettuvat tasaisesti keskiarvonsa ympärille (sininen viiva) koko mittausajanjakson ajan eli mittaustulokset eivät kehitä mitään trendiä ajan kuluessa. Havaittavissa on

kaksi yksittäistä satunnaisvirhettä, muttei systemaattisia virheitä. Satunnaisvirheelle arvioitiin syyksi liian vanha kontrollinäyte. Arvoista 35 kappaletta asettuu kuitenkin 1 SD:n ja -1SD:n välille, kun taas ainoastaan 5 kappaletta arvoista asettuu 2 SD:n ja -2 SD:n välille.

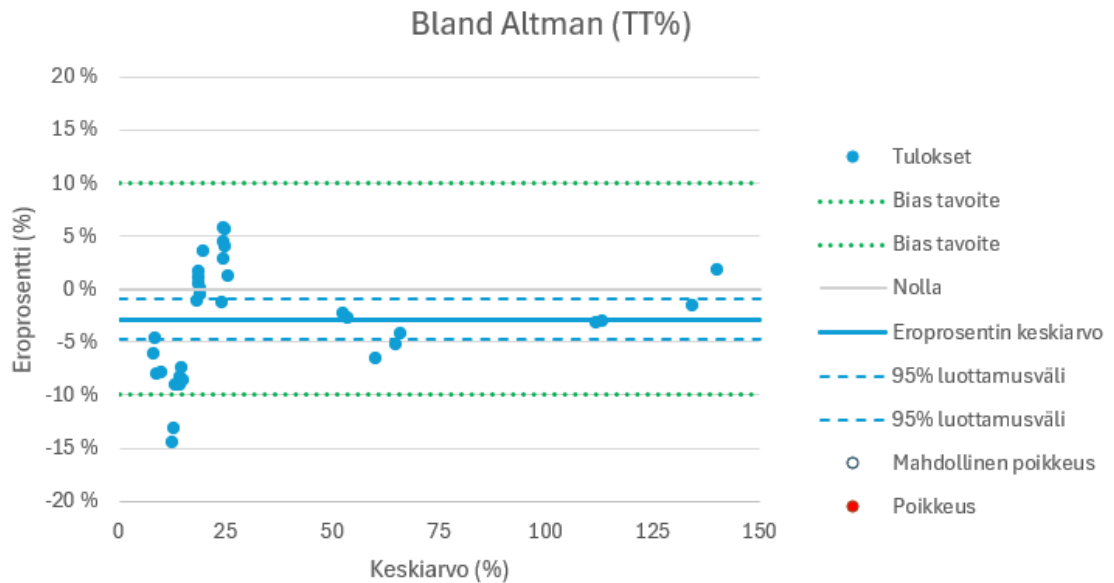


Kuvio 18. Levey-Jennings analyysi INR-kontrollien korkeista arvoista

7.3 TT tulokset

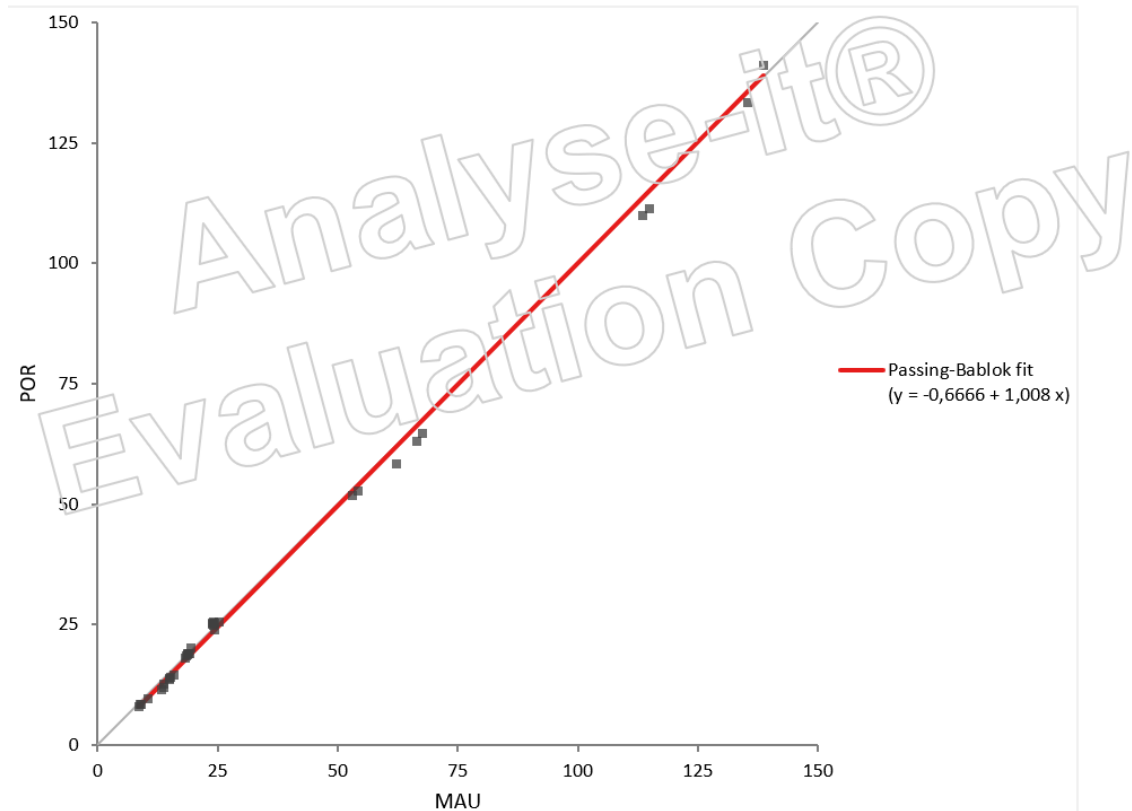
7.3.1 Potilaspoolinäyte vertailu

Kuviossa 19 on TT-tutkimuksen Bland Altman kuvaaja. Bland Altman kuvaajassa x-akselilla on Porvoon ja Meilahden tulosten keskiarvot. Arvot x-akselilla ovat 0–150 %. Y-akselilla on Porvoon ja Meilahden tulosten välinen suhteellinen ero prosentteina. Arvot y-akselilla ovat -20–20 %. Eroprosentin keskiarvo Porvoon ja Meilahden tuloksista on -2,83 %. Meilahden antama bias tavoite on 10 %, eli toisin sanoen 0 ± 10 %. Suurin osa tuloksista sijaitsevat 0–25 % välillä. Analysoitaessa kuvaajaa, voimme todeta, että suurin osa tuloksista ovat tavoitteen sisällä. Kahdella tuloksella eroprosentti oli -13,23 % ja -14,52 %. Nämä sijoittuvat tavoitteen ulkopuolella mutta eivät ole merkittäviä, sillä suurin osa tuloksista ovat tavoitteissa.



Kuvio 19. Bland Altman kuvaaja TT-näytevertailussa.

Kuviossa 20 on TT-tutkimuksen Passing-Bablok regressioanalyysi. Passing-Bablok regressiosuoran yhtälö on $y = -0,6666 + 1,008x$, jonka regressiokerroin on 1,008 ja y:n leikkauspiste eli vakiotekijä on $-0,6666$. Y on selitettävä muuttuja eli Porvoon laboratorion CS-2500-laite ja x on selittävä muuttuja eli Meilahden CS-5100-referenssilaitte. Koska regressiokerroin on lähellä arvoa yksi, voidaan päätellä, että menetelmät ovat voimakkaassa riippuvuussuhteessa toisiinsa eli saavat samanlaisia tuloksia. Koska vakiotekijä on 0,6666, voimme hypoteettisesti päätellä, että jos Gold-laite saisi P-TT%-tutkimuksessa 0,0 %, saisi Porvoon laboratorion laite tuloksena $-0,67$ %. Luottamusväliksi (95 %) leikkauspisteelle saatiin arvot välillä $-2,8$ ja $0,198$, jotka ovat hyvin lähellä vakiotekijää $-0,6666$ ja regressiokertoimen (1,008) luottamusväli oli välillä $0,971$ ja $1,14$. Toisin sanoen luottamusväli (kuviossa 12 harmaa viiva) tekee lasketuista luvuista luotettavan, koska se on pieni leikkauspisteen ja regressiokertoimen osalta.



Kuvio 20. Passing-Bablok regressiosuora TT%-näytevertailussa.

Kun Porvoon sairaalan hyytymistutkimusanalyssaattorin ja Meilahden CS-5100-analyssaattorin antamia TT%-tuloksia verrataan Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla saadaan arvoksi 0,999. Tästä voidaan päätellä, että tutkimuksilla on keskenään voimakas positiivinen lineaarinen riippuvuus eli ne kasvavat samassa suhteessa. Selitysasteen (r^2) arvoksi saatiin 99,9 %. Toisin sanoen Porvoon sairaalan laboratorion CS-2500-analyssaattori selittää 99,8 % CS-5100 Gold-laitteella saatuja tuloksia.

7.3.2 Sarjan sisäinen toistettavuus

Sarjan sisäistä toistettavuutta (CVsis) arvioitiin laitevalmistajan kontrolliliuosten antamien tulosten avulla. Kontrollit analysoitiin kaksi kertaa peräkkäin aamuisin ja kaksi kertaa peräkkäin iltopäivisin. Eli yhden päivän aikana saatiin neljä tulosta. Variaatiokerrointa verrattiin HUS Diagnostiikkakeskuksen asettamiin tavoitteisiin (taulukko 8). TT-tutkimuksen osalta tavoiteltava arvo on sekä matalalle (normal), että korkealle (abnormal) kontrollille korkeintaan 4 %. Arvoiksi verifiointissa saatiin matalalle 1,06 % ja korkealle 1,21 % eli kummatkin pysyivät hyvin tavoitteessa.

Taulukko 8. Sarjan sisäinen toistettavuus hajontalukuina.

TT kontrollit	Keskiarvo	SD	CV%	Valmistajan ilmoittama CV% tavoite
Matala kontrolli	17,3	0,185	1,06	4
Korkea kontrolli	92	1,12	1,21	4

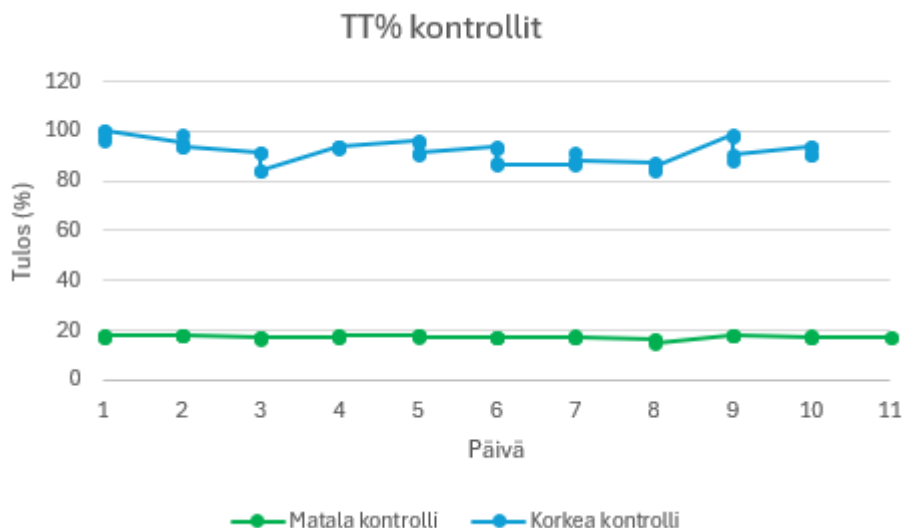
7.3.3 Sarjan välinen toistettavuus

Sarjojen välistä toistettavuutta (CVväl) arvioitiin laitevalmistajan kontrolliliuosten antamien tulosten avulla. Kontrolleja analysoitiin yhdentoista päivän ajan. Kontrollit analysoitiin kaksi kertaa aamulla ja kaksi kertaa iltapäivällä. Eli päivän aikana saimme neljä tulosta. Variaatiokerrointa verrattiin HUS Diagnostiikkakeskuksen asettamiin tavoitteisiin (taulukko 9). TT-tutkimuksen osalta tavoiteltava arvo on sekä matalalle (normal), että korkealle (abnormal) kontrollille korkeintaan 7 %. Arvoiksi verifiointissa saatiin matalalle 4,04 % ja korkealle 5,03 % eli kummatkin pysyivät hyvin tavoitteessa.

Taulukko 9. Sarjojen välinen toistettavuus.

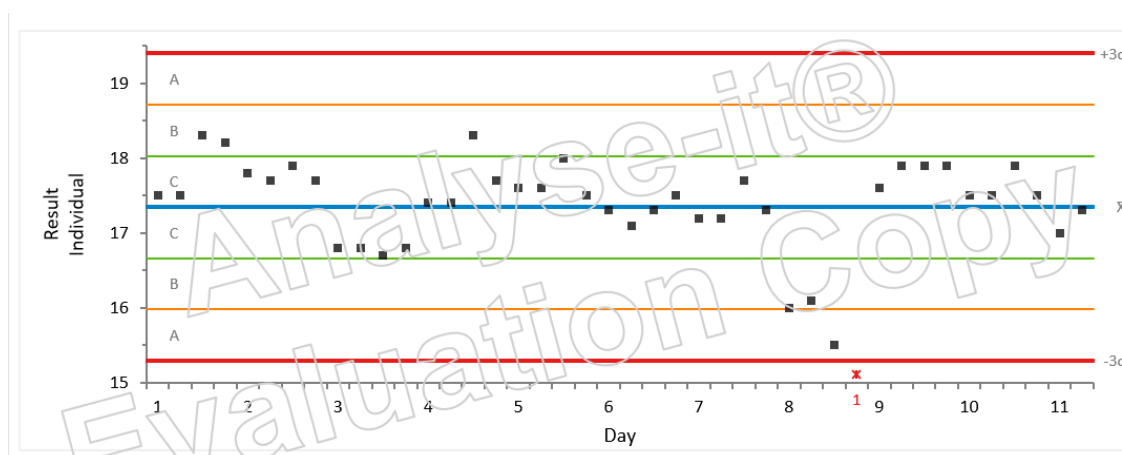
TT kontrollit	Keskiarvo	SD	CV%	Valmistajan ilmoittama CV% tavoite
Matala kontrolli	17,3	0,701	4,04	7
Korkea kontrolli	92	4,63	5,03	7

Kuviossa 21 on analysoitu molemmat TT-tutkimuksen kontrollit. Matala kontrolli (normal) analysoitiin yhdentoista päivän ajan ja korkea kontrolli (abnormal) analysoitiin kymmenen päivän ajan. Matala kontrolli on saanut melko samankaltaisia arvoja eri päivien aikana. Sarjan keskihajonta on 0,701 joten voimme ennustaa, että tulokset poikkeavat hyvin vähän keskiarvosta. Kuviota tarkasteltaessa, voimme todeta, että poikkeamia ei juurikaan ole havaittavissa. Korkea kontrolli sai hieman enemmän variaatiota tuloksiin. Sarjan keskihajonta on 4,63, eli korkeampi kuin matalan kontrollin keskihajonta. Tästä voimme olettaa, että tuloksissa on enemmän poikkeavuuksia keskiarvoon verrattuna.



Kuvio 21. TT-kontrollit. Sarjojen välinen toistettavuus.

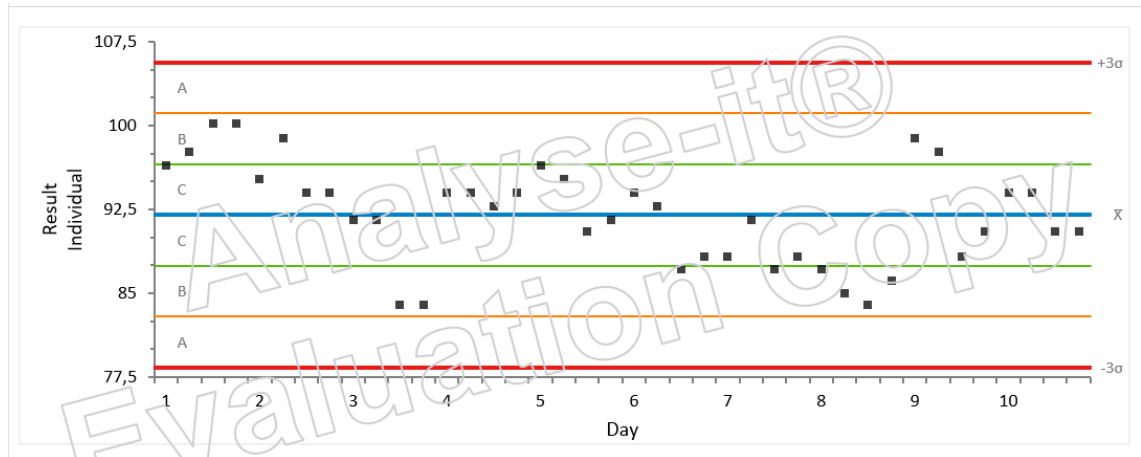
Kuviossa 22 on havainnollistettu Levey-Jennings analyysin avulla, kuinka TT-tutkimuksen kontrollien matalat arvot asettuvat noin 11 päivän aikana suhteessa keskiarvoonsa. Tulokset asettuvat tasaisesti keskiarvonsa ympärille (sininen viiva) koko mittausajan jakson ajan eli mittaustulokset eivät kehitä mitään trendiä ajan kuluessa. Havaittavissa on kaksi yksittäistä satunnaisvirhettä. Systemaattisia virheitä ei näy. Satunnaisvirheelle arvioitiin syyksi niin ikään liian vanha kontrollinäyte. Arvoista 34 kappaletta asettuu 1 SD:n ja -1SD:n välille, kun taas 5 kappaletta arvoista asettuu 2 SD:n ja -2 SD:n välille.



Kuvio 22. Levey-Jennings analyysi TT-kontrollien matalista arvoista

Kuviossa 23 on havainnollistettu Levey-Jennings analyysin avulla, kuinka TT-tutkimuksen kontrollien korkeat arvot asettuvat noin 11 päivän aikana suhteessa keskiarvoonsa. Tulokset asettuvat tasaisesti keskiarvonsa ympärille (sininen viiva) koko mittausajan jakson ajan eli mittaustulokset eivät kehitä mitään trendiä ajan kuluessa. Myöskään ei

ole havaittavissa satunnaisia eikä systemaattisia virheitä. Arvoista 26 kappaletta asettuu 1 SD:n ja -1SD:n välille, kun taas 14 kappaletta arvoista asettuu 2 SD:n ja -2 SD:n välille.



Kuvio 23. Levey-Jennings analyysi TT-kontrollien korkeista arvoista

8 Pohdintaa

8.1 Tulosten tarkastelu

Verifiointi toteutettiin analysoimalla potilaspoolinäytteitä sekä laitevalmistajan kontroleja. Potilaspoolinäytteiden mitattuja arvoja verrattiin Meilahden sairaalassa sijaitsevaan referenssilaitteeseen. Tuloksia verrattaessa, käytimme Bland Altman ja Passing-Bablok analyysyjä. Kontrolliliuoksien tuloksia verrattiin laitevalmistajan ilmoittamiin toistuvuusominaisuuksiin. HUS Diagnostiikkakeskuksen verifiointisuunnitelmassa hyytymisanalysointilaitteille on parametreinä sarjojen sisäisten (CV_{sis}) sekä sarjojen välisten ($CV_{väl}$) tulosten vertailua. Muita parametreja, joita käytetään verifiointissa, oli muun muassa tarkkuus, toistettavuus, uusittavuus, mittausalue sekä häiritsevät tekijät. Kontrollien analysoinnissa käytimme lisäksi Levey-Jennings analyysiä.

Potilaspoolinäytevertailussa verrattiin FiDD-tutkimuksessa 30 näytettä kuudelta eri pitoisuudelta. Vastaavasti verrattiin INR- ja TT%-tutkimuksissa 34 näytettä viideltä eri pitoisuudelta. Regressiokerroin oli jokaisen tutkimuksen kohdalla lähellä arvoa yksi, joten voitiin päätellä, että menetelmät ovat voimakkaassa riippuvuussuhteessa toisiinsa eli saavat samanlaisia tuloksia. Tutkimusten tulosten eroprosentit olivat $-2,05\%$, $-1,59\%$ ja $-2,83\%$. Nämä tulokset eivät ole kliinisesti merkittäviä. Jokaiselle tutkimukselle oli

asetettu bias tavoite HUS Diagnostiikkakeskuksen verifiointisuunnitelmaan. Päästiin tavoitteeseen jokaisen tutkimuksen kohdalla.

Kontrollien tuloksia analysoitiin sarjan sisäisellä toistettavuudella sekä sarjan välisellä toistettavuudella. Sarjan sisäisellä toistettavuudella analysoimme matalaa ja korkeaa kontrollia kahdesti päivässä rinnakkaisanalysoinnilla. Toisin sanoen, yhden päivän aikana saimme neljä tulosta. Kontrolleja analysoitiin noin kymmenen päivän ajan. Liitteessä 2 on taulukot kontrollien analysointikerroista. Kaikista päivistä laskettiin keskiarvon variaatiokertoimelle (CV%). Tulokset olivat 0,44–2,75 % välillä ja pysyivät hyvin valmistajan ilmoittamissa CV% tavoitteissa. Taulukossa 3 on kerrottu jokaisen tutkimuksen kontrollin CV% tavoite.

Sarjan välisellä toistettavuudella seurattiin molempien kontrollien tuloksia noin kymmenen päivän ajan. Näistä tuloksista laskimme variaatiokertoimen jokaiselle kontrollille. Variaatiokertoimen tulokset olivat 1,84–5,03 % välillä. Myös sarjan välisellä toistettavuudella pysyimme hyvin valmistajan ilmoittamissa CV% tavoitteissa. Taulukossa 3 on kerrottu jokaisen tutkimuksen kontrollin CV% tavoite.

Tuloksia tarkasteltaessa voitiin tulla siihen johtopäätökseen, että verifiointi onnistui. Potilaspoolinäytevertailussa pysyttiin tavoitteissa jokaisen tutkimuksen kohdalla. Tulokset ovat näin ollen hyväksyttävissä. Kontrollitulosten osalta pysyttiin myös asettamissa tavoitteissa sekä sarjan sisäisen että sarjan välisen toistettavuuden osalta. Verifiointin jälkeen voitiin todeta, että Sysmex CS-2500-hyytymistutkimusanalysaattori antoi luotettavia ja yhdenmukaisia analyysituloksia verrattuna kontrollien tavoitearvoihin ja HUSLAB-alueen muihin vastaaviin laitteisiin. Analysaattori voitiin ottaa potilaskäyttöön.

8.2 Eettisyys ja luotettavuus

Luotettavuus on yksi hyvän tieteellisen käytännön peruseriaatteita yhdessä rehellisyyden, vastuunkannon ja arvostuksen kanssa. Luotettavuus koskettaa prosessin kaikkia vaiheita suunnittelusta prosessin toteutukseen ja tulosten analysointiin asti. (Varantola, Launis, Helin, Spoo & Jäppinen 2023: 11, 12.) Teorian pohjana opinnäytetyössämme käytettiin luotettavaa ammattikirjallisuutta, sekä vertaisarvioituja artikkeleita hyväksytyistä tietokannoista. Bioanalyytikoiden eettisiä ohjeita noudatettiin kehittämällä osamista ennen verifiointin suoritusta esimerkiksi kouluttautumalla käyttämään Sysmex CS-2500 laitetta asianmukaisesti ja ohjeiden mukaisesti. Perehdyttiin myös verifiointin standardeihin ja säädöksiin. Eettisyys ja luotettavuus verifiointin suorittamisessa näkyi siinä, että työskentelyssä käytettiin hyväksytyjä menettelytapoja ja pyrittiin takaamaan

laadukas ja luotettava prosessi kautta linjan. Prosessissa pyrittiin eettinen näkökulma huomioon ottaen huolelliseen ja asianmukaiseen näytteiden käsittelyyn vastaanotosta analysointiin ja aina niiden hävittämiseen asti. Eettisesti hankittiin näytteistä ja prosessista vain sen suorittamiseen välttämättömän tiedon, eikä muuta. (Suomen Bioanalyttikoliitto ry 2017.) Eettisyyteen ja luotettavuuteen kuuluvat myös tarvittavien sopimusten ja tutkimuslupien tekeminen kaikkien osapuolten kesken (Varantola, Launis, Helin, Spoofo & Jäppinen 2023: 13). HUS Diagnostiikkakeskukselta haitettiin tutkimuslupaa ja saatiin hyväksytty päätös. Lisäksi teimme Metropolian ja HUS Diagnostiikkakeskuksen ja opiskelijoiden välisen sopimuksen.

Tässä verifiointitutkimuksessa ei oltu suoranaisesti tekemisissä potilastietojen kanssa, koska potilasnäytteistä tehtiin näytepooli keskitetysti automaattilaboratoriossa ja eri potilaiden plasmasta yhdistelty näyte lähetettiin Porvooseen. Näytepooliin sopivien näytteiden keruu tapahtui toukokuussa 2023 Meilahden automaattilaboratoriossa. Poolin näytteet olivat ylijäämänäytteitä, jotka olivat alkuperäisessä roolissaan olleet osana lääkärin määäämiä tutkimuksia osana potilaan hoitoa ja joista oli jo määritelty ja vastattu pyydyetyt tutkimukset. Tästä syystä potilaalta ei ole tarvittu lupaa näytteenottoon, eikä ylimääääristä haittaa koitunut potilaalle. Lopuksi verifiointin jälkeen näytteet hävitettiin asianmukaisesti biologisen jätteen mukana.

8.3 Ammatillinen kasvu

Aloitimme opinnäytetyöprosessin syksyllä 2024. Olimme kahden vaiheilla, mistä teemme opinnäytetyömme. Mutta juteltuamme kemistimme kanssa, varmistuimme siitä, että haluamme tehdä uuden hyytymistutkimusanalysointin verifiointista opinnäytetyön. Kummallakaan meistä ei ollut aikaisempaa kokemusta verifiointin tekemisestä, joten halusimme haastaa itsemme tämän työn parissa.

Prosessin aikana aikaisemmat opinnot tukivat tietämme opinnäytetyön parissa. Verifiointi käsitteenä oli tullut tutuksi kliinisen kemian tunneilla, ja hyytymistutkimuksia olimme käsitelleet kliinisen hematologian tunneilla. Voimme opinnäytetyön tehtyä todeta, että koulussa opitut asiat verifiointista ja hyytymistutkimuksista olivat vain pintaraapaisu tähän ihmeelliseen maailmaan. Olemme näin ollen syventäneet osaamisemme verifiointissa sekä hyytymistutkimuksissa.

Yhteistyö kemistin kanssa oli äärettömän tärkeää koko verifiointiprosessin aikana, näytteiden saapumisesta tulosten analysointiin asti. Suunnitteluvaiheessa kemistin antama tieto oli arvokasta, ja verifiointin aikana emme olisi pärjänneet ilman kemistin antamia

ohjeita. Joitakin tuloksia oli toisinaan haastavaa analysoida, mutta kemistimme auttoivat meitä tulosten tulkinnassa.

Oli kaiken kaikkiaan mielenkiintoista olla mukana seuraamassa uuden analysaattorin hankkimista HUS Diagnostiikkakeskukseen. Saimme mahdollisuuden osallistua analysaattorin pääkäyttäjien koulutukseen, jonka Siemens järjesti. Koulutus antoi hyvän pohjan analysaattorin toiminnasta ja käytöstä, josta meillä oli hyötyä verifiointia suorittaessa.

Lähteet

Abdel Ghafar, Muhammed T. & El-Masry, Muhammed I. 2021. Verification of quantitative analytical methods in medical laboratories. Serbian Citation Index. 225–236. <<https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/1452-8258/2021/1452-82582103225A.pdf>>. Viitattu 13.1.2024.

Antitrombiini III, plasmasta, P-AT3 2021. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1103&terms=p-at3>. Viitattu 8.11.2023.

Chen, Zeliang & Dai, Xiaoqing & Cao, Jing & Tan, Xuerui & Chen, Shuying & Yu, Min 2022. Reference intervals for coagulation tests in adults with different ABO blood types. Journal of clinical laboratory analysis. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.24269>>. Viitattu 7.11.2023.

Connors, Jean M. & DeSancho, Maria T. & Khorana, Alok A. & Liebman, Howard & Rosovsky, Rachel & Zwicker, Jeffrey 2020. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism. The Oncologist. E2-E7. <<https://academic.oup.com/oncolo/article/26/1/e2/6445327?login=false>>. Viitattu 6.11.2023.

Culligan, D. J. & Watson, H. G. 2009. Blood and bone marrow. Teoksessa Underwood, J. C. E & Cross, S. S. (toim.). General and Systematic Pathology. 5. painos. Edinburgh: Elsevier. 620–679.

Devreese, Katrien M.J. 2021. COVID-19-related laboratory coagulation findings. International Journal of Laboratory Hematology 43(S1). 36-42. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13547>>. Viitattu 5.11.2023.

Eerola, Hannaleena 2021a. Fibriniin D-dimeerit plasmasta (P-FiDD). Terveyskirjasto Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/snk03358>>. Viitattu 25.9.2023.

Eerola, Hannaleena 2021b. Tromboplastiiniaika (P-INR). Terveyskirjasto Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/snk03040>>. Viitattu 25.9.2023.

Fibriiniin D-dimeerit, plasmasta, P-FiDD 2023. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=4113&terms=fibriiniin,d,dimeeri>. Viitattu 8.11.2023.

Fibrinogeeni, plasmasta, P-Fibr 2023. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1399&terms=fibrinogeeni>. Viitattu 8.11.2023.

Finbiosoft 2024. <<https://finbiosoft.com/validation-manager>>. Viitattu 2.3.2024.

Flinkman, Mervi 2017. Näytteenotto, työ- ja potilasturvallisuus kliinisissä laboratorioissa. Kysely tehläisille bioanalytikoille ja laboratoriohitojille. Tehy ry. Suomen Bioanalytikkoliitto ry. Vantaa: Grano Oy. <https://www.bioanalytikkoliitto.fi/@Bin/781839/Bioanalytikkokjulkaisu_netii.pdf>. Viitattu 14.4.2024.

Gardiner, Chris & Coleman, Robyn & de Maat, Moniek P M & Dorgalaleh, Akbar & Echenagucia, Marión & Gosselin, Robert C & Ieko, Masahiro & Kitchen, Steve 2021a. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) laboratory guidance for the verification of haemostasis analyser-reagent test systems. Part 1: Instrument-specific issues and commonly used coagulation screening tests. *International Journal of Laboratory Hematology* 43 (2). 169–183. <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijlh.13411>>. Viitattu 23.11.2023.

Gardiner, Chris & Coleman, Robyn & de Maat, Moniek P M & Dorgalaleh, Akbar & Echenagucia, Marión & Gosselin, Robert C & Ieko, Masahiro & Kitchen, Steve 2021b. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) laboratory guidance for the verification of haemostasis analyser-reagent test systems. Part 2: Specialist tests and calibrated assays. *International Journal of Laboratory Hematology* 43 (5). 907–916. <<https://www.icsh.org/guidance-for-the-verification-of-haemostasis-analyser-reagent-test-systems-part-2>>. Viitattu 15.11.2023.

Giavarina, Davide 2015. Understanding Bland Altman analysis. *Croatian Society of Medical Biochemistry*. 141–151. <<https://www.biochemia-medica.com/en/journal/25/2/10.11613/BM.2015.015/fullArticle>>. Viitattu 11.3.2024.

Gore, Cathie 2023. Evolution of viscoelastic haemostatic assays. *Australian Journal of Medical Science* November 44 (4). 153–174.

Grover, Steven P. & Mackman, Nigel 2019. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. Insights From Animal Models. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 39 (3). 331–338. <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.118.312130>>. Viitattu 25.11.2023.

Harris, Neil S. & Bazydlo, Lindsay A. L. & Winter, William E. 2012. Coagulation Tests. *Association for Diagnostics & Laboratory Medicine*. <<https://www.aacc.org/cln/articles/2012/january/coagulation-tests>>. Viitattu 5.10.2023.

Heikkilä, Tarja 2014. Tilastotieteen peruskäsitteitä. Tilastollinen tutkimus. E-kirja. Helsinki: Edita Publishing Oy.

Helin, Tuukka & Palviainen, Mari & Lemponen, Marja & Maaninka, Katariina & Siljanen, Pia & Joutsu-Korhonen, Lotta 2024. Increased circulating platelet-derived extracellular vesicles in severe COVID-19 disease. *Platelets* 35 (1). <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09537104.2024.2313362>>. Viitattu 10.4.2024.

Hyytymistekijä VIII., plasmasta, P-FVIII 2023. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=8091&terms=p-fviii>. Viitattu 8.11.2023.

Hägg, Margareta 2016. Validoinnin suunnittelun opas. Finas. <<https://www.vttresearch.com/sites/default/files/pdf/technology/2016/T276.pdf>>. Viitattu 5.10.2023.

Joutsu-Korhonen, Lotta 2015. Antikoagulaatiohoidon laboratorioseuranta. Teoksessa Porkka, Kimmo & Lassila, Riitta & Remes, Kari & Savolainen, Eeva-Riitta (toim.). Veritaudit. E-kirja. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 23.9.2023.

Joutsu-Korhonen, Lotta & Helin, Tuukka. 2023. Hemostaasin tutkimukset. Teoksessa Hotakainen, Kristina & Lakkisto, Päivi & Lempiäinen, Anna (toim.). Laboratoriolääketiede. Kliininen kemia ja hematologia. Helsinki: Kandidaattikustannus Oy. Viitattu 23.9.2023.

Kaakinen, Markus & Ellonen, Noora 2024. Regressioanalyysi. Teoksessa Kvantitatiivisen tutkimuksen verkkokäsikirja. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoaarkisto. <<https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/menetelmaopetus/>>. Viitattu 13.3.2024.

Kestilä-Kekkonen, Elina 2023. Pearsonin korrelaatiokerroin. Teoksessa Kvantitatiivisen tutkimuksen verkkokäsikirja. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoaarkisto. <<https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/menetelmaopetus/>>. Viitattu 2.4.2024.

Kouri, Vesa-Petteri & Leinonen, Jari 2019. Hyytymistutkimukset kliinisessä laboratoriossa -kemistin näkemys. Kliinlab 6/2019: 141–144. <<https://www.skky.fi/wp-content/uploads/2022/05/6.2019-Kliinlab-nettiversio.pdf>>. Viitattu 22.9.2023.

KvantiMOTV 2004. <<https://www.fsd.tuni.fi/menetelmaopetus/korrelaatio/korrelaatio.html#pearson>>. Viitattu 2.4.2024.

LabCE 2024. What is a Levey-Jennings chart? MediaLab. <https://www.labce.com/spg49743_what_is_a_levy_jennings_chart.aspx>. Viitattu 16.3.2024.

Lassila, Riitta 2015. Veren hyytyminen ja fibrinolyysi. Teoksessa Porkka, Kimmo & Lassila, Riitta & Remes, Kari & Savolainen, Eeva-Riitta (toim.). Veritaudit. E-kirja. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 5.10.2023.

McNeese, Bill 2010. Levey-Jennings chart. SPC for Excel. <<https://www.spcforexcel.com/knowledge/measurement-systems-analysis-gage-rr/levy-jennings-charts/>>. Viitattu 16.3.2024.

MedCalc 2024. Passing-Bablok regression. <<https://www.medcalc.org/manual/passing-bablok-regression.php>>. Viitattu 11.3.2024

Nevzorov, Ilya & Szanto, Timea & Helin, Tuukka & Joutsu-Korhonen, Lotta & Lassila, Riitta 2022. Veren hyytymisen päivystykselliset laboratoriotutkimukset. Duodecim. 138 (2). 145–153. Viitattu 7.11.2023.

Sang, Yaqiu & Roest, Mark & Laat, Bas de & de Groot, Philip G. & Huskens, Dana 2021. Blood Reviews. Interplay between platelets and coagulation. 46 (3). <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X20300837>>. Viitattu 7.11.2023.

Schwab, Ursula 2023. Ruokavalio varfariinihoidon aikana. Terveyskirjasto Duodecim. Tarkastettu 25.5.2023. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01255>>. Viitattu 23.9.2023.

Siemens Healthineers. CS-2500 System. <<https://www.siemens-healthineers.com/hemostasis/systems/cs-2500-system>>. Viitattu 3.10.2023.

Suomen Bioanalyttikoliitto ry 2017. Bioanalyttikon, laboratoriohoitajan eettiset ohjeet. <https://www.bioanalyttikoliitto.fi/@Bin/659271/Eettiset+periaatteet_FI_print_2017.pdf>. Viitattu 7.3.2024.

Thurman, Paul 2021. Hemostatic Strategies in Trauma. AACN Advanced Critical Care 32 (1). 51–63.

Trombiiniaika, plasmasta, P-Trombai 2023. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2782&terms=p-trombai>. Viitattu 8.11.2023.

Tromboplastiiniaika, aktivoitu, partiaalinen, plasmasta, P-APTT 2023. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=2783&terms=p-aptt>. Viitattu 8.11.2023.

Tromboplastiiniaika, INR-tulostus, plasmasta, P-INR 2023. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=4520&terms=p-inr>. Viitattu 8.11.2023.

Tromboplastiiniaika, plasmasta, P-TT 2023. Hus tutkimusohjekirja. <https://huslab.fi/cgi-bin/ohjekirja/tt_show.exe?assay=1731&terms=p-tt>. Viitattu 8.11.2023.

Tunturi, Satu 2022. Punasolujen määrä (B-Eryt) ja hematokriitti (B-Hkr). Terveyskirjasto Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/snk03032>>. Viitattu 6.3.2024.

Tuokko, Seija & Koskinen, Marja-Kaarina & Kouri, Timo & Saijonkari, Maija & Sopenlehto, Kaija 2021. Onnistu laboratorionäytteissä - suositus tutkimusten valinnasta, potilaan tunnistamisesta ja ohjaamisesta. Hotus-hoitosuositus. <<https://hotus.fi/wp-content/uploads/2021/06/labra-suositus.pdf>>. Viitattu 14.4.2024.

Varantola, Krista & Launis, Veikko & Helin, Markku & Spoof Sanna Kaisa & Jäppinen, Sanna 2023. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan ohje 2023. Helsinki. 11–13.

Wan, Jun & Tanratana, Pansakorn & Roest, Mark & Gruber, Andras & Pawlinski, Rafal & Wolberg, Alisa S. & Mackman, Nigel & Grover, Steven P. 2023. A novel mouse whole blood thrombin generation assay sensitive to FXI- and FIX-mediated amplification of coagulation. Blood Advances 7 (9). 1915–1925. <<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/7/9/1915/493947/A-novel-mouse-whole-blood-thrombin-generation>>. Viitattu 15.1.2024.

Yuan, Shuai & Bruzelius, Maria & Xiong, Ying & Håkansson, Niclas & Åkesson, Agneta & Larsson, Susanna C. 2021. Overall and abdominal obesity in relation to venous

thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 460–469.
<[https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(22\)00652-3/fulltext](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(22)00652-3/fulltext)>. Viitattu 6.11.2023.

Näytevertailu tulokset

FiDD potilaspoolinäytteen vertailu Porvoon Sysmex CS-2500 ja Meilahden Sysmex CS-5100 välillä.

Näyte	Sysmex CS-2500 POR 1 (mg/L)	Sysmex CS-5100 MAU 2 (GOLD) (mg/L)	Keskiarvo	Eroprosentti (%)
FIDD-A-1	0,27	0,27	0,27	0,00 %
FIDD-A-2	0,24	0,25	0,245	-4,08 %
FIDD-A-3	0,26	0,25	0,255	3,92 %
FIDD-A-4	0,33	0,33	0,33	0,00 %
FIDD-A-5	0,25	0,22	0,235	12,77 %
FIDD-B-1	0,64	0,64	0,64	0,00 %
FIDD-B-2	0,75	0,74	0,745	1,34 %
FIDD-B-3	0,75	0,76	0,755	-1,32 %
FIDD-B-4	0,62	0,6	0,61	3,28 %
FIDD-B-5	0,65	0,64	0,645	1,55 %
FIDD-C-1	1,7	1,7	1,7	0,00 %
FIDD-C-2	1,53	1,55	1,54	-1,30 %
FIDD-C-3	5,2	6,35	5,775	-19,91 %
FIDD-C-4	2,32	2,43	2,375	-4,63 %
FIDD-C-5	1,63	1,64	1,635	-0,61 %
FIDD-D-1	2,75	2,9	2,825	-5,31 %
FIDD-D-2	3,3	3,44	3,37	-4,15 %
FIDD-D-3	4,23	4,48	4,355	-5,74 %
FIDD-D-4	3,25	3,41	3,33	-4,80 %
FIDD-D-5	3,9	4,02	3,96	-3,03 %
FIDD-E-1	6,68	6,87	6,775	-2,80 %
FIDD-E-2	6,38	7,34	6,86	-13,99 %
FIDD-E-3	6,64	6,57	6,605	1,06 %
FIDD-E-4	6,81	6,98	6,895	-2,47 %
FIDD-E-5	6,12	6,5	6,31	-6,02 %
FIDD-F-1	52,31	52,67	52,49	-0,69 %
FIDD-F-2	40,53	43,22	41,875	-6,42 %
FIDD-F-3	32,55	32,52	32,535	0,09 %
FIDD-F-4	24,74	24,27	24,505	1,92 %
FIDD-F-5	27,54	27,56	27,55	-0,07 %
			Eroprosentin keskiarvo	-2,05 %

INR potilasnäytteen vertailu Porvoon Sysmex CS-2500 ja Meilahden Sysmex CS-5100 välillä.

Näyte	Sysmex CS-2500 POR 1 (mg/L)	Sysmex CS-5100 MAU 2 (GOLD) (mg/L)	Keskiarvo	Eroprosentti (%)
INRA-1	1,32	1,33	1,325	-0,75 %
INRA-2	1,2	1,2	1,2	0,00 %
INRA-3	1,21	1,21	1,21	0,00 %
INRA-4	1,26	1,25	1,255	0,80 %
INRA-5	1,33	1,34	1,335	-0,75 %
INRB-1	2,09	2,14	2,115	-2,36 %
INRB-2	2,05	2,08	2,065	-1,45 %
INRB-3	2,14	2,13	2,135	0,47 %
INRB-4	2,07	2,15	2,11	-3,79 %
INRB-5	2,06	2,14	2,1	-3,81 %
INRB-6	2,07	2,13	2,1	-2,86 %
INRB-7	2,08	2,14	2,11	-2,84 %
INRC-1	2,46	2,54	2,5	-3,20 %
INRC-2	2,48	2,54	2,51	-2,39 %
INRC-3	2,38	2,46	2,42	-3,31 %
INRC-4	2,46	2,49	2,475	-1,21 %
INRC-5	2,47	2,54	2,505	-2,79 %
INRC-6	2,46	2,49	2,475	-1,21 %
INRC-7	2,52	2,56	2,54	-1,57 %
INRD-1	3,15	3,16	3,155	-0,32 %
INRD-2	2,93	2,95	2,94	-0,68 %
INRA-6	2,91	2,97	2,94	-2,04 %
INRA-7	2,88	2,94	2,91	-2,06 %
INRA-8	3,21	3,23	3,22	-0,62 %
INRA-9	3,07	3,14	3,105	-2,25 %
INRA-10	2,84	2,85	2,845	-0,35 %
INRB-8	4,23	4,25	4,24	-0,47 %
INRB-9	4,19	4,32	4,255	-3,06 %
INRB-10	3,65	3,82	3,735	-4,55 %
INRB-11	4,43	4,49	4,46	-1,35 %
INRB-12	0,96	0,96	0,96	0,00 %
INRB-13	0,96	0,97	0,965	-1,04 %
INRB-14	0,9	0,9	0,9	0,00 %
INRC-8	0,88	0,9	0,89	-2,25 %
			Eroprosentin keskiarvo	-1,59 %

TT% potilasnäytteen vertailu Porvoon Sysmex CS-2500 ja Meilahden Sysmex CS-5100 välillä.

Näyte	Sysmex CS-2500 POR 1 TT%	Sysmex CS-5100 MAU 2 (GOLD) TT%	Keskiarvo	Eroprosentti (%)
INRA-1	52,7	54,2	53,45	-2,81 %
INRA-2	64,7	67,5	66,1	-4,24 %
INRA-3	63,1	66,5	64,8	-5,25 %
INRA-4	58,3	62,3	60,3	-6,63 %
INRA-5	51,9	53,1	52,5	-2,29 %
INRB-1	24,9	24,2	24,55	2,85 %
INRB-2	25,6	25,3	25,45	1,18 %
INRB-3	24	24,3	24,15	-1,24 %
INRB-4	25,3	23,9	24,6	5,69 %
INRB-5	25,5	24,1	24,8	5,65 %
INRB-6	25,3	24,3	24,8	4,03 %
INRB-7	25,1	24	24,55	4,48 %
INRC-1	18,9	18,6	18,75	1,60 %
INRC-2	18,6	18,5	18,55	0,54 %
INRC-3	20,1	19,4	19,75	3,54 %
INRC-4	19	19	19	0,00 %
INRC-5	18,8	18,6	18,7	1,07 %
INRC-6	19	19,1	19,05	-0,52 %
INRC-7	18,1	18,3	18,2	-1,10 %
INRD-1	12	13,7	12,85	-13,23 %
INRD-2	13,7	15	14,35	-9,06 %
INRD-3	13,8	15	14,4	-8,33 %
INRD-4	14,1	15,2	14,65	-7,51 %
INRD-5	11,5	13,3	12,4	-14,52 %
INRD-6	12,6	13,8	13,2	-9,09 %
INRD-7	14,5	15,8	15,15	-8,58 %
INRE-1	8,4	9,1	8,75	-8,00 %
INRE-2	8,5	8,9	8,7	-4,60 %
INRE-3	9,7	10,5	10,1	-7,92 %
INRE-4	8	8,5	8,25	-6,06 %
PTTD-1	111,4	114,8	113,1	-3,01 %
PTTD-2	109,9	113,5	111,7	-3,22 %
PTTE-1	133,3	135,4	134,35	-1,56 %
PTTE-2	141,2	138,7	139,95	1,79 %
			Eroprosentin keskiarvo	-2,83 %

Kontrollitulokset

FiDD-tutkimuksen kontrollitulokset.

Matala kontrolli	I rinnakkais-analysointi (FiDD)		II rinnakkais-analysointi (FiDD)		Korkea kontrolli	I rinnakkais-analysointi (FiDD)		II rinnakkais-analysointi (FiDD)	
Päivä 1	0,31	0,32	0,32	0,3	Päivä 1	2,78	2,86	2,81	2,74
Päivä 2	0,3	0,3	0,33	0,31	Päivä 2	2,81	2,81	2,74	2,93
Päivä 3	0,31	0,31	0,3	0,31	Päivä 3	3,01	2,95	2,97	2,98
Päivä 4	0,32	0,33	0,33	0,31	Päivä 4	2,89	2,73	2,84	2,84
Päivä 5	0,32	0,32	0,33	0,32	Päivä 5	3,03	2,92	3,02	3
Päivä 6	0,33	0,32	0,32	0,33	Päivä 6	3,23	3,2	3,2	2,88
Päivä 7	0,32	0,31	0,33	0,32	Päivä 7	2,92	3,01	3,01	2,93
Päivä 8	0,32	0,3	0,3	0,31	Päivä 8	2,97	2,98	2,97	3
Päivä 9	0,32	0,33	0,33	0,32	Päivä 9	2,88	3	2,97	2,97
Päivä 10	0,32	0,32	0,32	0,33	Päivä 10	3	3,03	2,91	3,04
Päivä 11	0,32	0,3			Päivä 11	3,1	2,87		
		Keskiarvo	0,317				Keskiarvo	2,950	
		SD	0,0106				SD	0,125	
		CV%	3,33				CV%	4,26	

INR-tutkimuksen kontrollitulokset.

Matala kontrolli	I rinnakkais-analysointi (INR)		II rinnakkais-analysointi (INR)		Korkea kontrolli	I rinnakkais-analysointi (INR)		II rinnakkais-analysointi (INR)	
Päivä 1	1,01	1	1	1	Päivä 1	2,57	2,56	2,51	2,51
Päivä 2	1,01	1	1,02	1,02	Päivä 2	2,54	2,55	2,53	2,55
Päivä 3	1,03	1,03	1,06	1,06	Päivä 3	2,62	2,62	2,63	2,62
Päivä 4	1,02	1,02	1,02	1,02	Päivä 4	2,57	2,57	2,5	2,55
Päivä 5	1,01	1,01	1,03	1,03	Päivä 5	2,56	2,56	2,53	2,56
Päivä 6	1,02	1,02	1,05	1,04	Päivä 6	2,58	2,6	2,58	2,57
Päivä 7	1,04	1,03	1,05	1,04	Päivä 7	2,59	2,59	2,55	2,58
Päivä 8	1,05	1,06	1,06	1,05	Päivä 8	2,69	2,68	2,74	2,78
Päivä 9	1	1	1,04	1,03	Päivä 9	2,56	2,54	2,53	2,53
Päivä 10	1,02	1,02	1,03	1,03	Päivä 10	2,56	2,56	2,54	2,56
					Päivä 11	2,6	2,58		
		Keskiarvo	1,03				Keskiarvo	2,58	
		SD	0,0189				SD	0,059	
		CV%	1,84				CV%	2,29	

TT-tutkimuksen kontrollitulokset.

Matala kontrolli	I rinnakkais-analysointi (TT%)		II rinnakkais-analysointi (TT%)		Korkea kontrolli	I rinnakkais-analysointi (TT%)		II rinnakkais-analysointi (TT%)	
Päivä 1	17,5	17,5	18,3	18,2	Päivä 1	96,4	97,7	100,2	100,2
Päivä 2	17,8	17,7	17,9	17,7	Päivä 2	95,2	98,9	94	94
Päivä 3	16,8	16,8	16,7	16,8	Päivä 3	91,6	91,6	84	84
Päivä 4	17,4	17,4	18,3	17,7	Päivä 4	94	94	92,8	94
Päivä 5	17,6	17,6	18	17,5	Päivä 5	96,4	95,2	90,5	91,6
Päivä 6	17,3	17,1	17,3	17,5	Päivä 6	94	92,8	87,2	86,3
Päivä 7	17,2	17,2	17,7	17,3	Päivä 7	86,3	91,6	87,2	88,3
Päivä 8	16	16,1	15,5	15,1	Päivä 8	87,2	85	84	86,1
Päivä 9	17,6	17,9	17,9	17,9	Päivä 9	98,9	97,7	88,3	90,5
Päivä 10	17,5	17,5	17,9	17,5	Päivä 10	94	94	90,5	90,5
Päivä 11	17	17,3							
		Keskiarvo	17,3				Keskiarvo	92,00	
		SD	0,701				SD	4,63	
		CV%	4,63				CV%	5,03	