



TAMPEREEN
AMMATTIKORKEAKOULU

SÄILYTYSAJAN JA -LÄMPÖTILAN VAIKUTUS PERUSVERENKUVA-, INR- JA APTT-TUTKIMUKSIIN

Kirsi Kiipeli

Opinnäytetyö
Elokuu 2018
Bioanalytikkokoulutus



TIIVISTELMÄ

Tampereen ammattikorkeakoulu
Bioanalytikkokoulutus, 15BA

KIPELI KIRSI

Säilytysajan ja -lämpötilan vaikutus perusverenkuva-, INR- ja APTT-tutkimuksiin

Opinnäytetyö 69 sivua, joista liitteitä 12 sivua
Elokuu 2018

Perusverenkuva on paljon käytetty tutkimus erilaisissa hematologisissa diagnooseissa ja tromboplastiiniajan INR-tulostusta käytetään varfariinilääkehoidon seurantaan. Molemmista tutkimuksissa näytemäärä on suuri, ja näytteitä tulee Fimlab Laboratoriot Oy:lle paljon heidän omista toimipisteistään, mutta myös ulkopuolisista toimipisteistä postin tai kuriirin välityksellä. Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika on vähemmän tehty erikoissairaanhoidon tutkimus, mutta se otettiin mukaan opinnäytetyöhön, koska sen on aiemmin todettu säilyvän huonosti pidentyneitä aikoja.

Opinnäytetyön aihe saatiin Fimlab Laboratoriot Oy:lta, ja sen tarkoituksena oli tutkia PVK-, INR- ja APTT-näytteiden säilyvyyttä huoneenlämmössä ja jääkaapissa 24, 48 ja 72 tunnin ajan. Opinnäytetyön tavoitteena oli tuottaa tietoa, jota voidaan verrata kuljetuksissa esiintyviin olosuhteisiin. Näin voidaan arvioida mahdollisia preanalyttisiä virheitä ja tarvittaessa harkita säilytysohjeiden kehittämistä.

Opinnäytetyössä käytettiin kvantitatiivista kokeellista vertailevaa tutkimusmenetelmää. PVK-tutkimuksen aineistona oli 30 EDTA-putkea, joista tarkasteltiin parametrejä WBC, RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, PLT-O ja RDW-SD. Näytteille analysoitiin nollatilanne, jonka jälkeen ne jaettiin säilytysputkiin huoneenlämpöön ja jääkaappiin. Näytteet analysoitiin 24, 48 ja 72 tunnin säilytyksen jälkeen. INR- ja APTT-tutkimuksien aineistona oli 15 natriumsitraattiputkea, jotka sentrifugoitiin, ja eroteltu plasma jaettiin säilytysputkiin huoneenlämpöön ja jääkaappiin. Näytteet analysoitiin 24 ja 48 tunnin säilytyksen jälkeen.

Tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että hematokriitti, MCV, MCHC ja RDW-SD eivät säily tutkimuskelpoisina vuorokauden huoneenlämpösäilytyksen jälkeen. Näistä MCHC laskee, ja muut parametrit nousevat. Näitä muutoksia ei tapahtunut jääkaapissa säilytetyissä vastinputkissa, ja jääkaapissa nämä parametrit olivat analysointikelpoisia vielä 72 tunnin jälkeen. Trombosyytit säilyivät hieman paremmin jääkaapissa kuin huoneenlämmössä. Hyytymistutkimuksista INR säilyy sekä huoneenlämmössä että jääkaapissa eroteltuna plasmana koko tutkimuksen ajan stabiilina, mutta APTT:ssa tapahtui merkittävää muutosta jo 24 tunnin säilytyksessä.

Opinnäytetyön luotettavuutta lisää se, että näytteet analysoitiin joka päivä samalla laitteella, ja kaikilla näytteillä oli säilytysputket sekä huoneenlämmössä että jääkaapissa. Luotettavuutta heikentää pieni otoskoko, jonka vuoksi opinnäytetyöstä ei voi tehdä yleistettyjä päätelmiä, mutta saadut tulokset tukevat aiemmin saatuja tutkimustuloksia. Jatkotutkimusaiheiksi nousivat esimerkiksi INR-näytteiden säilyvyys kokoverenä, INR-näytteiden pidempi säilytys tai PVK-näytteiden altistuminen lämpötilavaihteluille.

Asiasanat: perusverenkuva, tromboplastiiniaika, INR, aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika, säilyvyys, kuljetus

ABSTRACT

Tampereen ammattikorkeakoulu
Tampere University of Applied Sciences
Degree Programme in Biomedical Laboratory Science

KIIPELI KIRSI:

The Effects of Storage Times and Temperatures on Stability of CBC, INR and APTT Samples

Bachelor's thesis 69 pages, appendices 12 pages
August 2018

Complete blood count (CBC) is a laboratory analysis widely used in various haematological diagnoses, and prothrombin time with its INR-result is used to monitor the dosage of warfarin. The amount of blood samples required is high as both analyses are very common. A lot of samples are transported to Fimlab Laboratories from their own laboratory service sites, but also from other sources via mail or courier. Activated partial thromboplastin time is less common analysis used in specialized medical care, but it was included in this study because it has been noted to stay stable for a very short time.

This study was requested by Fimlab Laboratories and its purpose was to investigate the stability of CBC, INR and APTT when samples are stored at room temperature and in the refrigerator for 24, 48 and 72 hours. The aim of the study was to yield information that can be compared to the conditions of the transport lines of Fimlab Laboratories. This way possible preanalytical errors can be evaluated and developing the storing instructions can be considered if necessary.

A quantitative experimental comparative research method was applied in this study. CBC study consisted of 30 EDTA tubes, and the parameters included were WBC, RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, PLT-O and RDW-SD. CBC samples were analyzed at the same time to obtain a zero point, after which the sample was distributed into storage tubes. The samples were analyzed after 24, 48 and 72 hours. INR and APTT study consisted of 15 sodium citrate tubes which were centrifuged, and the separated plasma was distributed into storage tubes. The samples were analyzed after 24 and 48 hours.

Based on this study it can be concluded that HCT, MCV, MCHC and RDW-SD are not stable after 24 hours of storage at room temperature. MCHC drops while other parameters rise. These changes did not occur in the samples that were stored in refrigerator. Thrombocytes remained more stable at room temperature. INR-samples remained stable throughout the whole study in both storages, but APTT changed after 24 hours storing.

The samples were analysed with the same analyser each day, and all the samples had storage tubes in refrigerator and at room temperature, which increases the reliability of the thesis. Reliability is weakened due to a relatively a small sample size, resulting in the fact that generalized conclusions cannot be drawn based on this study. However, the results support previous research. Further research topics could include storing INR samples as whole blood, ensuring longer storage time for INR samples or researching how variation of temperatures could affect CBC samples.

Key words: complete blood count, prothrombin time, INR, activated partial thromboplastin time, sample preservation, storage, transport

SISÄLLYS

1	JOHDANTO.....	6
2	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE.....	8
3	KLIININEN LABORATORIOTUTKIMUS JA PREANALYTIikka.....	9
4	SÄILYVYYSTUTKIMUKSEN ANALYYTIT	11
4.1	Perusverenkuva	12
4.1.1	Mitattavat parametrit.....	12
4.1.2	Verenkuvatutkimuksen preanalytiikka.....	15
4.1.3	Sysmex XE-5000	16
4.2	Hyytymistutkimukset.....	20
4.2.1	Hyytymisjärjestelmä	21
4.2.2	Tromboplastiiniaika ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika.....	22
4.2.3	Hyytymistutkimuksien preanalytiikka	24
4.2.4	Stago Sta-R Evolution.....	25
4.2.5	Analyysimenetelmä.....	26
4.3	Aiempia tutkimuksia näytteiden säilyvyydestä	28
5	TILASTOLLINEN TUTKIMUS	31
6	TUTKIMUKSEN TOTEUTTAMINEN	34
6.1	Tutkimusnäytteiden valinta ja kerääminen	34
6.2	Näytteiden määrittäminen, tulosten kirjaus ja eettisyys.....	35
7	TULOKSET JA JOHTOPÄÄTÖKSET	37
7.1	Perusverenkuva	37
7.2	Hyytymistutkimukset.....	44
7.3	Tuloksien merkitys näytteiden kuljetukseen.....	46
	POHDINTA	48
	LÄHTEET.....	52
	LIITTEET	58
	Liite 1. Hyytymistutkimuksien tulokset ja muutokset.....	58
	Liite 2. PVK tulokset ja muutokset	60

LYHENTEET JA TERMIT

P-TT/P-TT-INR	Tromboplastiiniaika ja sen INR-tulostus	
P-APTT	Partiaalinen aktivoitu tromboplastiiniaika	
B-PVK	Perusverenkuva kokoverestä	
EDTA-putki	etyleenidiamiinitetraetikkahappoa verinäytteenottoputki	sisältävä
Sitraattiputki/ hyytymisputki	Natrium-sitraattia sisältävä verinäytteenottoputki	
WBC	Valkosolut	
RBC	Punasolut	
HCT	Hematokriitti	
HGB	Hemoglobiini	
MCV	Punasolujen keskitilavuus	
MCH	Punasolujen hemoglobiinin keskimassa	
MCHC	Punasolujen hemoglobiinin keskimassakonsentraatio	
PLT	Trombosyytit	
PLT-O	Trombosyytit, optinen kanava	
RDW	Punasolujen koon variaatio	
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	
ICSH	International Council for Standardization in Hematology	
FSC	Eteenpäin sironnut valo	
SSC	Sivulle sironnut valo	
SFL	Sivulle sironneen valon fluoresenssi	
SLS	Natriumlaurylsulfaatti	

1 JOHDANTO

Terveydenhuollon palveluita yhdistetään jatkuvasti isoiksi yhtymiksi, jonka myötä pienet laboratoriot ovat saaneet väistyä isompien laboratorioyhtymien tieltä. Pienissä kunnissa sijaitsevilla laboratorioilla on vähemmän varsinaista analytiikkaa, ja näytteitä lähetetään isoihin laboratorioihin, jotka yhtymien kasvaessa voivat sijaita yhä kauempana näytteenotto paikasta. Harvinaisia tutkimuksia on keskitetty tiettyihin laboratorioihin, ja osa näytteistä lähetetään jopa ulkomaille. (Penttilä 2004: 31)

Näytteiden käsittely, lähettäminen ja kuljetus kuuluvat kliinisten laboratoriotutkimusten preanalyttiseen vaiheeseen. Näyte on biologista materiaalia, joka on altis aineenvaihdunnan reaktion jatkumisille myös elimistön ulkopuolella. Oikealla käsittelyllä ja säilytyksellä pyritään varmistamaan, että näyte pysyisi mahdollisimman samanlaisena kuin se on näytteenottohetkellä. Osa tutkimuksista on herkempiä tulosten muutoksille kuin toiset. (Woodworth & Pyle 2013: 35-36, Penttilä 2004: 31)

Opinnäytetyön aihe on saatu Fimlab Laboratoriot Oy:lta. Fimlab Laboratoriot Oy on Suomen suurin laboratorioalan yritys, jolla on lähes 100 toimipistettä Pirkanmaalla, Keski-Suomessa ja Kanta-Hämeessä. Näytelogiikka on tärkeä osa laboratorion toimintaa, sillä näytteitä lähetetään runsaasti eri toimipisteistä. Vuonna 2017 Fimlabilla analysoitiin 903 272 PVK-näytettä, joista noin 40% kuljetuksista, 423 476 INR-näytettä, joista noin 50% kuljetuksista, sekä 14 979 APTT-näytettä, joista noin 5% kuljetuksista. (Fimlab Laboratoriot Oy, Valanne 2018)

Opinnäytetyön tarkoituksena on selvittää, miten erilaiset säilytyslämpötilat ja -ajat vaikuttavat tuloksiin perusveren kuvan, tromboplastiinin ja aktivoitun partiaalisen tromboplastiinin tutkimuksissa. Näytteitä säilytetään huoneenlämmössä ja jääkaapissa, ja niiden säilymistä tarkastellaan 24, 48 ja 72 tunnin kohdalla. Tutkimus tapahtuu kontrolloiduissa olosuhteissa keskuslaboratoriossa, mallintaen aikoja ja lämpötiloja, joita Fimlab Laboratoriot Oy näytelogiikan kuljetuksessa voi esiintyä. Tavoitteena on tuottaa säilytysolosuhteiden vaikutuksesta tietoa, jota voidaan verrata kuljetuksessa esiintyviin olosuhteisiin, ja näin arvioida mahdolliset preanalyttiset virheet, joille pidentynyt kuljetusaika tai väärät kuljetuslämpötilat voivat altistaa. Työssä tarkastellaan, onko kuljetusajalla ja -lämpötilalla vaikutusta näytteiden säilyvyyteen, ja jos on,

minkälaisia. Tutkimuksessa ovat mukana kaikki perusveren kuvan tutkimuksen parametrit WBC, RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, PLT-O sekä RDW-SD, ja hyytymistutkimuksista tromboplastiiniajan INR-tulostus ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika.

Opinnäytetyön teoriaosuudessa käsitellään preanalytiikkaan, perusveren kuvaan ja hyytymistutkimuksiin liittyviä aiheita. Työssä selostetaan tutkimuksien sisältö, mitä tulee ottaa huomioon, analysointiin käytetyt laitteet ja menetelmät, sekä käydään läpi perusteet veren soluista ja hyytymisjärjestelmästä. Työn lopussa esitellään menetelmälliset lähtökohdat ja opinnäytetyön kokeellisen osuuden suoritus, tutkimuksesta saadut tulokset ja hieman niiden merkityksestä varsinaiseen kuljetukseen.

2 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS JA TAVOITE

Opinnäytetyön tarkoituksena on selvittää, miten erilaiset säilytyslämpötilat ja -ajat vaikuttavat tutkimustuloksiin verenkuvan ja tromboplastiiniajan tutkimuksissa. Tavoitteena on tuottaa tietoa kuljetusajan ja -lämpötilan vaikutuksesta tuloksen luotettavuuteen, jotta voidaan arvioida mahdollisia kuljetuksen aikana tapahtuvia lämpövaihtelusta johtuvia preanalyttisiä virheitä.

Tutkimuksessa tarkastellaan, onko kuljetusajalla ja -lämpötilalla vaikutusta näytteiden säilyvyyteen, ja jos on, minkälaisia. Tarkastelu tapahtuu laboratoriossa, mallintaen tiettyjä aikoja ja lämpötiloja, joita Fimlab Laboratoriot Oy näytelogiikan kuljetuksessa voi esiintyä vuodenajasta riippuen. Tutkimukseen on asetettu normaaleja reittikuljetuksia pidemmät säilytysajat, sillä Fimlab Laboratoriot Oy:lle tulee näytteitä myös kuriirien ja postin välityksellä, jolloin ohjeistetut kuljetusajat ja lämpötilat eivät aina välttämättä toteudu.

Tutkittavat näytteet ovat TAYS:in potilasnäytteitä, mutta tutkimuksessa ei kuitenkaan käytetä niiden potilasvastauksia referenssiarvoina, vaan nollahetki määritellään erillisillä analysointiajoilla. Näytteet jaetaan erillisiin putkiin, joista toista ryhmää säilytetään jääkaapissa ja toista huoneenlämmössä. Näytteet analysoidaan 24, 48 ja 72 tunnin kuluttua nollahetkestä.

Tutkimuskysymys: Miten säilyttämisaika ja -lämpötila vaikuttavat PVK-, INR- ja APTT-tutkimuksien tuloksiin?

3 KLIININEN LABORATORIOTUTKIMUS JA PREANALYTIikka

Kliinisestä laboratoriotyöstä tehdyn käsiteanalyysin mukaan kliininen laboratoriotyö on bioanalyytikon tai laboratoriohoitajan tekemä preanalyttinen, analyttinen ja postanalyttinen työ, jonka tavoitteena on tuottaa luotettavia laboratoriotuloksia. Laboratoriotyön prosessi alkaa terveydenhuollon ammattihenkilön arvioitua asiakkaan tarvitsemat laboratoriotutkimukset. Suomessa päätöksen tekee yleensä lääkäri, mutta joitain tutkimuksia pyytävät myös muut ammattihenkilöt, esimerkiksi sairaanhoitaja. (Liikanen 2009: 27, Matikainen ym. 2016: 10-12, 43-45.)

Laboratorioprosessi jaetaan preanalyttiseen, analyttiseen ja postanalyttiseen vaiheeseen. Preanalyttiseen vaiheeseen kuuluu tutkimuspyynnön tekeminen, asiakkaan ohjaus, asiakkaan valmistautuminen, tutkimusympäristön ja laitteiden valmistelu, näytteenotto, näytteen käsittely, säilyttäminen ja kuljetus, näytteen vastaanotto laboratoriossa, näytteen dokumentointi sekä näytteen analysointikelpoisuuden arviointi. Analyttinen vaihe käsittää varsinaisen näytteen analysoinnin ja siihen kuuluvan laadunvarmistuksen. Postanalyttinen vaihe sisältää tutkimustulosten luotettavuuden arvioinnin, tuloksen lähettämisen pyytäneelle yksikölle, tulosten arkistoinnin sekä näytteiden säilyttämisen sovitulla tavalla sovitun aikaa. (Matikainen ym. 2016: 10-12, 43-45.)

Arvion mukaan noin 70 % tehdyistä hoitopäätöksistä perustuu laboratoriotuloksiin. Virheet laboratoriotuloksissa voivat johtaa vääränlaiseen tulokseen ja väärään hoitopäätökseen. Virheiden määrää on minimoitu kehittämällä tietojärjestelmiä, automaatiota ja käytettäviä työvälineitä, sekä vakioimalla toimintatapoja. Plebanin ja Carraron (2007) tutkimuksen mukaan analyysivaiheessa tapahtuneita virheitä on vain 15%, postanalyttisiä virheitä 23 % ja preanalyttisiä virheitä jopa 62 % kaikista, koko laboratorioprosessin virheistä. (Sepulveda 2013: 1-3, Woodworth & Pyle 2013: 35)

Suurin osa virheistä johtuu yhä ihmisen toiminnasta. Toimenpiteitä tarvitaan erityisesti preanalytiikan alueella. Preanalyttisiin virheisiin kuuluvat virheellinen potilaan ohjaus, virheellinen potilastunnistus ja näytteenottoon, säilytykseen ja kuljetukseen liittyvät virheet. Näitä ovat esimerkiksi väärin täyttynyt näyteputki, väärä antikoagulantti tai näyteastiatyyppi, kontaminoituminen näytteen oton tai esikäsittelyn aikana, näytteen

hemolysoituminen in vitro ja väärät kuljetusolosuhteet. (Sepulveda 2013: 1-3, Woodworth & Pyle 2013: 35)

Näytteitä lähetetään tutkittaviksi laboratorioon sairaalan omilta osastoilta ja laboratoriosta toiseen. Kuljetusmatkat ovat pidentyneet kliinisten laboratorioiden tuotannon keskittämisen ja tutkimusten alihankinnan myötä. Keskuslaboratorioilla on omat kuljetusjärjestelmänsä, joilla näytteet saadaan tutkittaviksi saman työpäivän aikana, vakioiduissa olosuhteissa, mutta näytteitä kuljetetaan myös niiden ulkopuolella postin ja kuriirien toimesta. Tutkittavat näytteet ovat ihmisestä otettua biologista materiaalia, jonka tulee kuvastaa elimistön sen hetkistä tilaa. Jo näytteenottovaiheessa, ja etenkin käsittelyn sekä säilytyksen aikana, näytteessä alkaa tapahtua muutoksia monien aineenvaihdunnan reaktioiden jatkuessa elimistön ulkopuolella. Näyte voi muuttua merkittävästi, jos kuljettaminen viivästyy tai kuljetusolosuhteet ovat väärät. (Woodworth & Pyle 2013: 35-36, Penttilä 2004: 31)

Näytteet on pakattava särkymättömiin astioihin, ja suojattava kolhiintumiselta sekä liian suurilta lämpötilavaihteluilta. Pitkäaikaisissa kuljetuksissa herkkien analyttien säilyvyys on vaarassa, sillä lämpötilan vaihtelut, näytteiden haihtuminen tai vuotaminen aiheuttavat näytteeseen muutoksia. On huolehdittava, että näytteet on käsitelty asianmukaisesti ennen säilytystä tai kuljetusta. Plasman erottelun viivästyttäminen voi vaikuttaa näytteeseen, samoin väärät säilytyslämpötilat voivat aiheuttaa kokoverinäytteessä olevien solujen hajoamista tai solukalvon muutoksia. Lämpötilan säätely lähetyksen ja säilytyksen yhteydessä on tärkeässä roolissa preanalyttisten virheiden vähentämisessä, ja se parantaa näytteen stabiiliutta. (Penttilä 2004: 31, & Byle 2013: 35, 38.)

4 SÄILYVYYSTUTKIMUKSEN ANALYYTIT

Tässä opinnäytetyössä näytteiden säilyvyyttä tutkitaan perusverenkuvan ja hyytymistutkimusten osalta. Tutkittavat näytteet ovat mahdollisimman tuoreita potilasnäytteitä TAYS:in osastoilta. Valinta tapahtuu näytteiden analysoinnin jälkeen, kun potilasvastauksien perusteella voidaan valita tutkimukseen kriteerien mukaisia näytteitä. Tutkimuksen kohteena ovat perusverenkuva (B-PVK), josta tarkkaillaan parametrejä WBC, RBC, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, PLT-O ja RDW-SD. Hyytymistutkimuksista mukana on tromboplastiiniaika INR-tulostuksella (P-TT-INR) ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (P-APTT).

Perusverenkuvatutkimus eli B-PVK on paljon käytetty tutkimus, jolla saadaan yleiskuva veren soluista sekä hemoglobiinista. Näytteitä olisi tärkeä säilyttää jääkaapissa solujen säilyvyyden vuoksi. Fimlabille tulee PVK-näytteitä heidän reittikuljetuksiensa lisäksi myös esimerkiksi postin tai kuriirien mukana, ja ohjeistuksesta huolimatta näytteen pakkaus, säilytys ja kuljetus saattavat vaihdella. Tällöin tiettyihin parametreihin on suhtauduttava varauksella ja viivästyneestä analysoinnista kirjataan huomautus vastauksen yhteyteen. (Eskelinen 2016)

Hyytymistutkimuksista INR-tutkimusta käytetään oraalisen antikoagulanttihoiton seurantaan, ja tutkimuksesta puhutaan joskus ”Marevan-kokeena.” Potilaan lääkitys säädetään INR-tuloksen mukaan sopivalle hoitotasolle, koska tarve on yksilöllinen. Lääkitystä käytetään veritulppien synnyn ehkäisemiseen. INR-näytteen on tutkimuksissa todettu säilyvän melko hyvin eroteltuna plasmana joko huoneenlämmössä tai pakastettuna. Jääkaapissa säilytys on kielletty, mutta useassa tutkimuksessa INR-näytteiden on havaittu säilyvän hyvin myös jääkaapissa. Fimlabille INR-näytteitä tulee eroteltuna plasmana lähinnä reittikuljetuksien ulkopuolelta, ja reittikuljetuksien sisällä hyytymisnäytteet kuljetetaan kokoverenä. (Terveyskirjasto 2018, Fimlab-ohjekirja 2016a, Fimlab-ohjekirja 2015)

APTT-tutkimus on erikoissairaanhoidon tutkimus, jota käytetään fraktioimattoman hepariinihoidon seurannassa sekä vuoto- ja tromboositaipumuksen selvittelyssä. Sen ongelmana on näytteen huono säilyvyys, näyte tulisi analysoida kahdeksan tunnin sisällä, ja hepariinihoitopotilaan näyte kahden tunnin sisällä. (Fimlab-ohjekirja 2016b)

4.1 Perusverenkuva

Perusverenkuva (B-PVK) mitataan kokoverinäytteestä erytrosyyttien, leukosyyttien ja trombosyyttien määrät, veren hemoglobiinipitoisuus, hematokriitti, sekä erilaiset erytrosyyttien arvot: punasolujen keskitilavuus (MCV), hemoglobiinin keskimassa (MCH) ja keskimassakonsentraatio (MCHC). Verenkuva voidaan vielä täydentää retikulosyyttien laskennalla. Automaattiset laskimet tuottavat lisäksi erytrosyyttien koon vaihtelua kuvaavan kokojakauma-arvon (RDW tai CDW). (Penttilä 2004: 269, Savolainen 2015.)

Tutkimus on Fimlab Laboratoriot Oy:n ohjekirjan mukaan niin sanottu sarjatutkimus, josta ei enää voi pyytää vain esimerkiksi trombosyyttien tai leukosyyttien määrää. Kuljetuksessa ja säilytyksessä on siis huomioitava kaikkien mitattavien analyttinen säilyvyys. Lämpötilat ja aika, sekä niiden vaihtelut vaikuttavat eri lailla eri soluihin. Tutkimus valikoitui opinnäytetyöhön lämpötilaherkkyytensä ja yleisyytensä vuoksi. Näytteitä analysoidaan Fimlabilla suuri määrä, yli 900 000 näytettä vuonna 2017, ja näistä noin 40 % tulee kuljetuksissa. (Valanne 2018)

4.1.1 Mitattavat parametrit

Erytrosyytit eli punasolut ovat noin 7 µm:n kokoisia tumattomia soluja, ja ne koostavat suuren osan, noin 40-45% verestä. Niiden kehitys alkaa luuytimessä multipotentin kantasolun kehittyessä eteenpäin erytrooisiksi kantasoluiksi, ja siitä edelleen erilaisiksi veren solulinjoiksi. Kypsymisvaiheessa kehittyvä erytrosyytti käy läpi kuusi kehitysvaihetta: proerytroblasti, basofiilinen erytroblasti, polykromaattinen erytroblasti, ortokromaattinen erytroblasti, retikulosyytti, ja lopuksi kypsä erytrosyytti. Erytrosyyttilinjan solut kypsyvät retikulosyyttivaiheeseen asti luuytimessä, jonka jälkeen retikulosyytit siirtyvät verenkiertoon ja pernaan. Pernassa retikulosyytti kypsyy noin 1-2 päivässä erytrosyytiksi ja siirtyy verenkiertoon. Luuytimessä ei ole kovin suurta erytrosyyttivarastoa, sillä noin 95 % erytrosyytesitä on verenkierrossa. Erytrosyyttien elinikä verenkierrossa on noin 120 vuorokautta. Punasolun määrään analysointiin voi tulla virheitä esimerkiksi suurista trombosyyteistä, jotka automaatti virheellisesti tulkitsee punasoluiksi, johtaen virheellisen suureen tulokseen. Kylmäagglutiniinit aiheuttavat punasolujen agglutinaatiota putkessa, mikä aiheuttaa liian matalan tuloksen. (Koistinen

& Siitonen 2015, Blann & Moore 2010: 27-28, Blann & Holtom 2010: 71-76, Fritsma 2012a: 1-2, Nguyen & Wahed: 306]

Hemoglobiini on erytrosyytin sisällä oleva, rautaa sisältävä proteiini. Hemoglobiini alentuu anemian ja runsaan vuodon seurauksena ja nousee kuivumistiloissa, elimistön hapensaannin ollessa pitkään tavallista vähäisempää. Lipeemisyys ja huomattavan korkea leukosyyttipitoisuus voivat aiheuttaa mittaukseen häiritsevää sameutta, tällöin tulos on virheellisen korkea. (Koistinen & Siitonen 2015, Blann & Moore 2010: 27-28, Nguyen & Wahed: 306.)

MCV eli Mean Cell Volume on analysaattorin laskema, erytrosyyttien määrän ja koon kautta laskettu erytrosyyttien keskitilavuus. Näytteessä siis voi olla isoja ja pieniä soluja, mutta niiden keskiarvo on normaali. Punasolujen koon variaatiota mitataan **RDW**:llä (red cell distribution width). Agglutinoituneet punasolut vaikuttavat MCV:n mittaukseen, koska kasautuneet punasolut lasketaan vain yhdeksi, kookkaaksi soluksi, mikä aiheuttaa vääriä korkeita MCV-tuloksia. Analysaattori voi tulkita suuret trombosyytit punasoluiksi. Ne ovat kuitenkin pienempiä kuin normaalit punasolut. Tämä johtaa puolestaan virheellisen matalaan MCV-arvoon. (Koistinen & Siitonen 2015, Blann & Moore 2010: 28-29, Nguyen & Wahed: 306.)

Muut punasoluarvot lasketaan edellä kuvatuista suureista (Hb, Eryt ja MCV). Punasolujen hemoglobiinin keskimassa, **MCH** (mean cell haemoglobin) saadaan jakamalla hemoglobiini punasolujen määrällä ($MCH = Hb/Eryt$). Punasolujen hemoglobiinin keskimassakonsentraatio **MCHC** (mean cell haemoglobin concentration) jakamalla hemoglobiini hematokriitillä ($MCHC = Hb/HKR$), tulosta ei nykyisin vastata potilastuloksiin. (Koistinen & Siitonen 2015, Blann & Moore 2010: 28-29)

Hematokriitti kertoo erytrosyyttien tilavuusosuuden verinäytteen tilavuudesta. Se on myös laskennallinen suure. Analysaattoriohjelma kertoo punasolujen määrän niiden keskitilavuudella ($Eryt \times MCV$). Laskennalliset arvot ovat siis riippuvaisia muista analysoiduista tuloksista, joten jos laskennassa käytetyssä analyytissä on tapahtunut virhe, siirtyy se myös laskennallisiin arvoihin. (Koistinen & Siitonen 2015, Nguyen & Wahed: 306)

Leukosyytit eli valkosolut ovat tumallisia soluja, joiden koko vaihtelee 7-30 μm :n välillä. Leukosyytit voidaan jakaa viiteen linjaan: neutrofiileihin, lymfosyytteihin, monosyytteihin, eosinofiileihin ja basofiileihin. Kaikki leukosyytit saavat alkunsa luuytimessä, jossa ne kehittyvät multipotenteista kantasoluista granulositytti- ja monosyyttilinjan kantasoluiksi, ja siitä kohti erikoistumislinjojaan. Valkosolusta vain noin yksi prosentti on verenkierrossa. Ne ovat tärkeä osa kehon immuunipuolustusta. Niitä on varastossa luuytimessä ja lymfaattisessa kudoksessa, josta ne tarvittaessa kulkeutuvat veren mukana kohteisiinsa. (Koistinen & Siitonen 2015, Fritsma 2012a: 3, Blann & Moore 2010:30)

Alhaista leukosyyttitasoa kutsutaan leukopeniaksi ja kohonnutta leukosytoosiksi. Leukosytoosia voi ilmetä normaalin immuunivasteen seurauksena, mutta valkosolumäärän muutoksille voi olla muitakin syitä, kuten syöpä, reuma tai leukemia. Tällaisten selvittämiseen tarvitaan leukosyyttien erittelylaskenta, joka ei kuulu peruservenkuvaan. Virheellisen korkeita tuloksia voivat aiheuttaa esimerkiksi tumalliset punasolut ja trombosyyttikasat. (Koistinen & Siitonen 2015, Blann & Moore 2010:30, Nguyen & Wahed: 306)

Trombosyytit eli verihiutaleet ovat pieniä, noin 2-4 μm :n kokoisia fragmentteja isommasta, luuytimessä sijaitsevasta solusta, megakaryosyytistä. Myös megakaryosyytti aloittaa kehittymisensä multipotentista kantasolusta, ja se etenee megakaryoottilinjan kantasoluiksi, ja siitä eteenpäin promegakaryoplastiksi. Tällöin solun mitoottinen solunjakautuminen päättyy, mutta solun DNA jatkaa silti lisääntymistään, jolloin solun kromosomisto moninkertaistuu ja solun sytoplasman määrä suurenee. Samalla tapahtuu kypsyminen megakaryosyytiksi, jolloin solu kasvaa, sytoplasman basofiilisuus vähenee ja granuloituu, ja tuma lohkoittuu. Viimeisenä megakaryosyytin pinnalle kehittyvät ulokkeita, jotka fragmentoituvat protrombosyytiksi, ja vapautuvat vereen trombosyytteinä. (Koistinen & Siitonen 2015)

Trombosyytit korjaavat verisuonen seinämiä muodostamalla hyytymän yhteistyössä fibrinin kanssa. Hallitsematon trombosyyttien ja hemostaasin aktivaatio voi aiheuttaa tromboosin tai akuutin sydäninfarktin. Liian vähäinen trombosyyttien määrä johtaa mustelmaisuteen ja vuotoriskiin. Virheitä tutkimukseen aiheuttavat näytteen hyytyminen tai hyytymisjärjestelmän aktivoituminen näytteenoton yhteydessä, jolloin trombosyytit saattavat mennä kasoille. Joskus näytteessä olevat punasolu- tai

valkosolufragmentit saatetaan virheellisesti tulkita trombosyyteiksi. (Fritsma 2012a: 4, Blann & Moore 2010: 34, Nguyen & Wahed: 307)

4.1.2 Verenkuvatutkimuksen preanalytiikka

Verenkuvan tutkimuksissa käytetään kokoverta. Näyte otetaan EDTA- eli etyleenidiamiinitetraetikkahappo-putkeen. Fimlabilla on käytössä EDTA K₂-putkia, mutta myös K₃-putkia voidaan käyttää. EDTA toimii antikoagulanttina pysyvästi kelatoimalla kalsium-ionit, jotka ovat oleellisia verenhiyymisprosessissa. Virheitä aiheuttaa huonosta näytteenoton jälkeisestä sekoituksesta aiheutuvat hyytymät tai antikoagulantin ja näytteen väärä suhde. EDTA voi aiheuttaa verihiutaleiden kasaantumista tai tarttumista neutrofiileihin, minkä johdosta solulaskenta antaa virheellisesti liian pienen trombosyyttituloksen. Automaattiset verenkuvaa-analysaattorit pystyvät kuitenkin havaitsemaan trombosyyttikasat ja ilmoittamaan niistä. (Blann & Moore 2010: 18-19, Savolainen 2015, Baskin ym. 21-22, 26, McNamara 2017: 4, Longbach ym. 2012: 617)

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) sekä ICSH (International Council for Standardization in Hematology) suosittelevat hematologisiin tutkimuksiin K₂EDTA:n käyttöä. K₂EDTA on kuivattuna näyteputken sisäpinnalla, ja se sekoittuu hyvin näytteeseen laimentamatta sitä, kun taas K₃EDTA on nestemäisessä muodossa, jolloin se hieman laimentaa näytettä, eikä se liukene yhtä hyvin. Tutkimuksissa (Goossens ym. 1991, Greiner Bio-One International GmbH, Phillips ym. 1998) on todettu, että optimaalisissa olosuhteissa näiden kahden EDTA-suolan välillä ei juuri ole eroja, vaan erot tulevat esille kun EDTA:n konsentraatio nousee virheellisen korkeaksi tai säilytysaika pitenee liikaa. (Blann & Moore 2010: 18-19, Longbach ym. 2012: 617, McNamara 2017: 4, Greiner Bio-One International GmbH)

EDTA-suolat ovat hyperosmolaarisia, mikä aiheuttaa veden poistumisen soluista. Liiallinen EDTA:n määrä aiheuttaa valko- ja punasolujen kutistumista ja hajoamista, sekä saa trombosyytit turpoamaan ja lopulta hajoamaan. Tämä aiheuttaa virheellisen korkean trombosyyttilukeman, jos turvonneiden trombosyyttien palaset ovat tarpeeksi suuria tullakseen lasketuiksi trombosyyteiksi. Ongelmia ovat myös hajonneet valkosolut, sekä punasolujen turpoaminen ja hajoaminen. K₃EDTA aiheuttaa kyseisiä haittoja herkemmin

kuin K₂EDTA. (Blann & Moore 2010: 18-19, Longbach ym. 2012: 617, McNamara 2017: 4, Greiner Bio-One International GmbH)

Baskinin ym. (2013) kirjallisuudessa hemoglobiini säilyy EDTA-kokoverinäytteenä 48 tuntia, mutta punasolut pysyisivät stabiileina vain 24 tuntia. Trombosyyttien säilyttämiseen EDTA on vain kohtuullisen hyvä, morfologisia muutoksia alkaa ilmetä kun aikaa kuluu. (Baskin ym. 2013: 26) Fimlabin ohjeistuksessa perusverenkuva-näyte säilyy huoneenlämmössä 12 tuntia, jääkaapissa kaksi vuorokautta. (Fimlab-ohjekirja 2012, Fimlab-ohjekirja 2017.)

4.1.3 Sysmex XE-5000

Fimlabilla on käytössään Expertline-automaatiolinjasto, johon kuuluu kolme Sysmex XE-5000 verenkuvaa-analysaattoria, SP-1000i diffilasienveto- ja värjäyslaite, TS-500 näytteiden lajittelu- ja arkistointiyksikkö, HST näytteiden kuljetuslinja sekä RPU-2100 Cellpackin laimennin. Lisäksi on yksi linjaston ulkopuolinen analysaattori. Sysmex XE-5000 -analysaattorissa on avoin ja suljettu puoli. Avopuolella näyte ajetaan yksitellen käsin ja laite aspiroi 130µl näytettä. Suljetulla puolella käytetään näytetelineitä, laite sekoittaa putkea ja aspiroi 200µl näytettä. Aspiroinnin jälkeen laite laimentaa näytteen ja kuljettaa sen valitun tutkimuksen mukaan mittauskanaville. (Rontu 2014, Sysmex-brochure 2011, XE-5000 Sysmex-nettisivut)

Sysmex XE-5000 -analysaattori koostuu kolmesta mittausyksiköstä. Ne ovat virtaussytometriaan ja tasavirta-impedanssiin perustuvat solujen määrän, laadun ja koon mittausyksiköt, sekä fotometriaan perustuva hemoglobiinin mittausyksikkö. (Sysmex-brochure 2011)

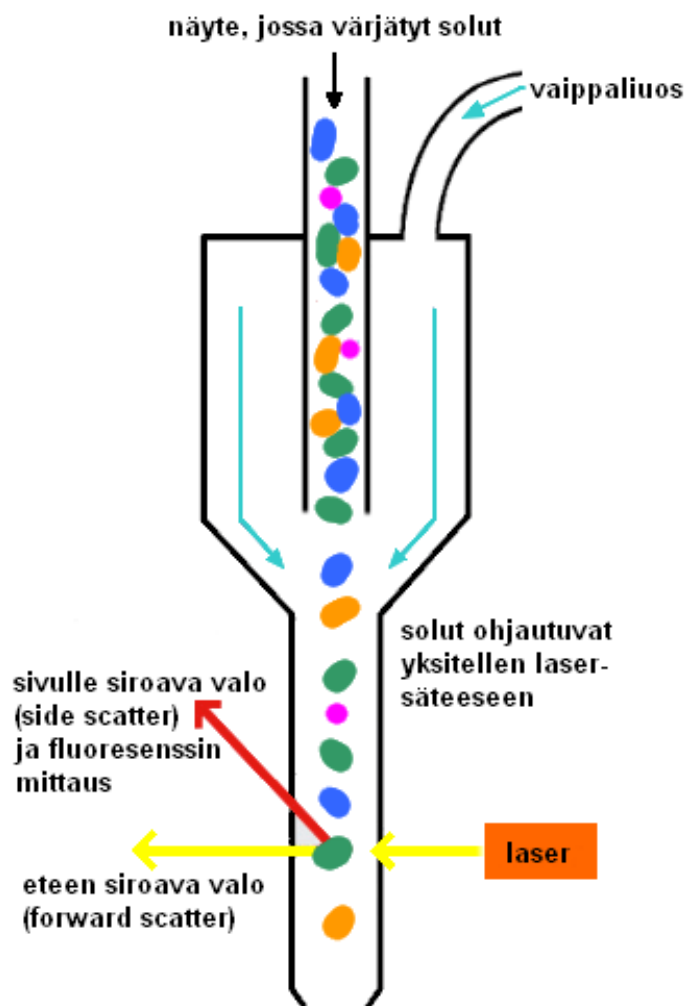
TAULUKKO 1: Analyysimenetelmät, parametrit ja kanavat sysmex-XE5000:lla (Mukaillen Sysmex-brochure 2011, Sysmex-nettisivut: Analyzer channels)

Menetelmä	Kanava	Parametrit
Fluoresenssi vir- taussytometria	WBC/BASO (basofiilien erotus)	WBC, Baso #/%
	4 DIFF (valkosolujen erittely)	Lymph #/%, Mono #/%, Eo #/%, Neut #/%
	NRBC (tumalliset punasolut)	NRBC #/%
	RET/PLT-O (kypsien punasolujen ja retikulosyyttien erottelu, optinen trombosyyttien laskenta)	RET #/%, PLT-o HFR, MFR, LFR, IRF
Radiofrekvenssi- tasavirtadetektio	IMI (epäkypsät myeloiset solut, trombosyyttikasat)	IMI #, HPC #/%
	RBC/PLT (punasolut, trombosyytit)	RBC, HCT, PLT-i, RDW- SD, RDW-CV, PDW, MPV, P-LCR
Fotometrinen SLS-menetelmä	HBG (hemoglobiini)	HBG (MCH, MCHC, MCV)

Virtausytometriaa (kuva 1) käytetään tunnistamaan veren solujen tai muiden partikkelien fysiologisia ja kemiallisia ominaisuuksia. Menetelmällä saadaan selville solun koko, rakenne ja tuman koko. Laite aspiroi näytettä ja värjää sen, jonka jälkeen värjäytyneet solut kuljetetaan yksitellen läpi virtauskammioista, jossa niihin kohdistetaan lasersäde. Valon sirontaa mitataan kahdesta eri suunnasta: eteen sironnut valo (forward scatter, FSC) kertoo solun koosta, ja sivulle sironnut valo (side scatter, SSC) kertoo solun sisäisistä ominaisuuksista, kuten granulaarisuudesta sekä tuman ja sytoplasman suhteesta. Fluoresenssitytometriassa lisäksi mitataan sivulle sironneen valon fluoresenssia (side fluorescence, SFL), jolla tunnistetaan soluille ominaiset antigeenit, sekä selvitetään DNA:n tai RNA:n määrä. (Czader 2007: 452-456, Ilveskero 2016, Sysmex-nettisivut: Measurement technologies.)

Hydrodynaaminen fokuointi lisää tarkkuutta ja luotettavuutta automaattisessa solunlaskennassa. Näytevirta on ympäröity niin kutsutulla vaippaliuksella, joka pakottaa näytteen solut ja muut partikkelit kulkemaan mittausaukon läpi. Laminaarinen virtaus kaventaa näytevirran niin, että solut kulkevat yksitellen jonossa, pienentäen satunnaishävikkiä ja vaihtelevia sähköimpulsseja ei-aksiaalisen virtauksen vuoksi. Kun

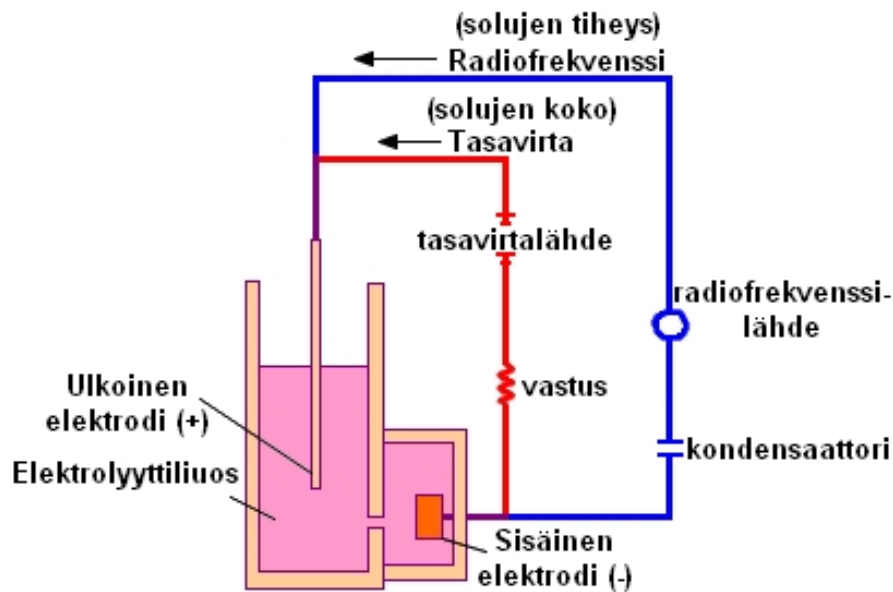
solut ovat kulkeneet mittausaukosta, ulompi vaippaliuos imaisee ne mukaansa. Tällä ehkäistään solujen virtaaminen takaisin aukon läpi ja näin minimoidaan takaisinvirtauksen aiheuttamat mittausvirheet, sekä minimoidaan proteiinien kerääntymistä ja tulppia. (Longbach ym. 2012: 599-600, Sysmex-nettisivut: Measurement technologies)



KUVA 1: Fluoresenssi virtaussytometria ja hydrodynaaminen fokusointi (Kuva: Kiipeli 2018, mukaillen Abcam.com)

Impedanssimittauksen käyttö solunlaskennassa perustuu impedanssimuutoksien havaitsemiseen, kun solut kuljetetaan detektioalueen läpi. Aspiroituaan ja laimennettuaan näytteen analysaattori kuljettaa sen detektiokammioon, jossa olevan aukon molemmin puolin on elektrodit, joiden välillä kulkee sähkövirta. **Radiofrekvenssi-tasavirtadetektio-menetelmässä** (kuva 2) elektrodien välillä kulkee sekä radiofrekvenssi että tasavirta. Liuos, jossa solut kulkevat, johtaa hyvin sähköä, kun taas

solut johtavat huonosti sähköä. Solujen kulkiessa aukosta aiheutuu muutoksia sähkövirtaan elektrodien välillä, ja sähköimpulssien muutoksen suuruuteen perustuen laite luo sirontakuvion solujen koosta ja tiheydestä. Solujen koko tunnustetaan tasavirran resistanssin muutoksista, ja solujen tiheys tunnustetaan radiofrekvenssin resistanssin muutoksista. (Longbach ym. 2012: 598-600, Papp, E.)

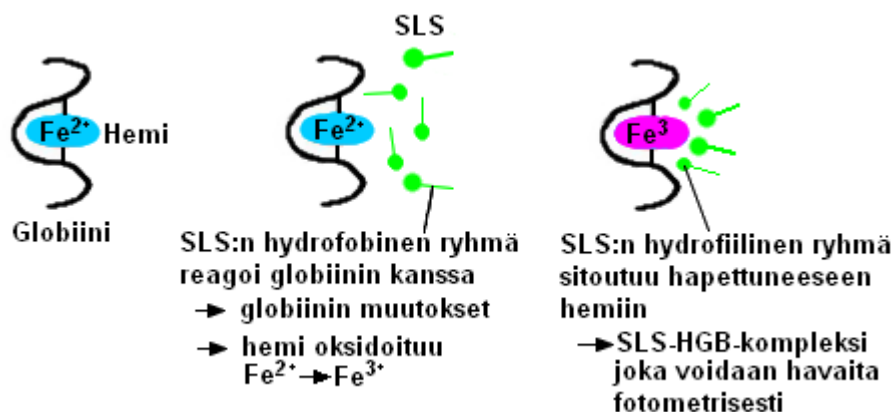


KUVA 2: Radiofrekvenssi-tasavirtadetektio-menetelmä (Kuva: Kiipeli 2018, mukailen Oncohemakey.com)

Fotometrillä SLS-menetelmää, eli natriumlaurylsulfaatti-menetelmää (kuva 3) käytetään hemoglobiinin mittaamisessa. ICSH (International Committee for Standardization in Haematology) suosittelee menetelmäksi syaani-methemoglobiini-menetelmä. Sysmex-laitteisto käyttää kuitenkin reagenssina syanidi-vapaata natriumlauryylisulfaattia ($C_{12}H_{25}SO_4Na$), jossa on sekä hydrofiilinen, että hydrofobinen osa. Menetelmän on todettu antavan luotettavia tuloksia, ja se myös tuottaa vähemmän hankalaa jätettä. (Sysmex-nettisivut: Measurement technologies, Conn. D. ym. 1993.)

Reagenssi hajottaa eli lyysaa näytteen puna- ja valkosolut. Kemiallinen reaktio alkaa globiinin muuntamisella ja hemi-ryhmän oksidaatiolla. Sen jälkeen SLS-ryhmien hydrofiili-osat voivat sitoutua hemi-ryhmiin ja muodostaa stabiilin SLS-HGB-kompleksin, joka analysoidaan fotometrisellä menetelmällä. LED-valo suunnataan

suspension läpi, ja SLS-HGB-kompleksit absorboivat valoa. Sensori mittaa absorbaatiota, joka on verrannollinen näytteen hemoglobiinikonsentraatioon. Fotometriisiin menetelmiin voi vaikuttaa esimerkiksi näytteen sameus, mutta SLS-HGB-menetelmä käyttö minimoi nämä vaikutukset. (Sysmex-nettisivut: Measurement technologies)



KUVA 3: SLS-menetelmä (Kuva: Kiipeli 2018, mukailen Slideshare.net)

4.2 Hyytymistutkimukset

Hyytymisjärjestelmän tutkimukset tässä opinnäytetyössä sisältävät tromboplastiiniajan INR-tulostuksen (P-TT-INR) sekä aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (P-APTT), jotka ovat yleisimpiä hyytymisjärjestelmän tutkimuksia D-dimeerin lisäksi. Eniten käytetään tromboplastiiniajan INR-tulostusta, jolla seurataan oraalista antikoagulaatiohoitoa.

Antikoagulaatiohoito varfariinilla on yleistä, ja indikaatioiden laajentuessa sekä väestön ikääntyessä hoidon piiriin tulevien määrä kasvaa vuosittain 5-10%. Varfariinihoito vaatii yksilöllistä seuranta, jonka seurauksena yksi henkilö tarvitsee saman laboratoriotutkimuksen toistuvasti. Tämän myötä näytemäärä on suuri. Vuonna 2017 INR-tutkimusta tehtiin Fimlabilla yli 400 000 kappaletta, joista noin 50% tulee kuljetuksina. Suurin osa kuljetuksista tulee Fimlabin omia reittikuljetuksia pitkin, jolloin näyte on perillä samana päivänä, ja se lähetetään kokoverenä. Tällaisen näytteen säilyvyyttä ei tutkita tässä opinnäytetyössä, vaan kokeellisessa osuudessa tarkastellaan INR-tuloksen säilyvyyttä erotellussa plasmassa. Eroteltuna plasmana näytteitä tulee Fimlabille harvemmin, sen omien reittikuljetuksien ulkopuolelta esimerkiksi kuriirien tuomana tai postissa. (Fimea & Kela 2017: 28, 183, Puhakka 2011: 7, Valanne 2018)

APTT-tutkimus on vähemmän tehty erikoissairaanhoidon tutkimus, jota käytetään fraktioimattoman hepariinihoidon seurannassa sekä vuoto- ja tromboositaipumuksen selvittelyssä. Tutkimusmäärät aluesairaaloissa ovat niin alhaisia että tutkimukset on keskitetty laadun takaamiseksi keskussairaaloihin Fimlabin alueella. Tehtyjen APTT-tutkimuksien määrä Fimlabilla vuonna 2017 oli 14 979, joista vain noin 5% kuljetuksista. (Terveyskirjasto 2018, Valanne 2018)

Hyytymistutkimuksia suoritetaan mittaamalla plasman hyytymisaikaa vakioituissa olosuhteissa. Perinteisesti hyytymisjärjestelmän tutkimuksissa mitataan aikaa, joka kuluu fibrinisaostuman muodostumiseen. Sitraatti-antikoaguloidusta verinäytteestä erotellaan sentrifugoimalla plasma, jota aktivoidaan hyytymisen käynnistämiseksi fosfolipidien ja kalsiumin läsnä ollessa. Kun halutaan mitata tietyn hyytymistekijän aktiivisuuksia, käytetään puutosplasmaa, jolla korvataan muut hyytymistekijät. Tällöin ainoastaan mitattavan hyytymistekijän aktiivisuus tulee reaktiolle kriittiseksi. (Penttilä 2004: 314, Joutsu-Korhonen 2015c)

4.2.1 Hyytymisjärjestelmä

Hemostaasi on monimutkainen tapahtumasarja, jolla veri pidetään juoksevana sen kiertäessä suonissa, mutta vaurion sattuessa verenvuodon lopettamiseksi tuotetaan hyytymä. Hyytymistapahtuman vaiheet voidaan erotella primaarihemostaasiin, sekundaarihemostaasiin ja fibrinolyysiin. Primaarihemostaasissa verisuoni supistuu ja muodostetaan trombosyyttitulppa, sekundaarihemostaasissa tulppaan kehittyä sitä vahvistava hyytymä, ja välittömästi hyytymisvasteena alkaa myös fibrinolyysi, hyytymän hidastaminen. Se, miten hyytymisjärjestelmä toimii vaurion sattuessa, riippuu vaurion syvyydestä. Mitä syvempi vaurio, sitä voimakkaampia hyytymistä käynnistäviä tekijöitä endoteelin alta paljastuu. Epätasapaino hyytymisjärjestelmässä voi johtaa verisuonitukoksiin tai verenvuotoon. (Fritsma & Fritsma 2012: 627, Lassila 2015a, Lassila 2015b Moore 2010: 435-474)

Primaarinen hemostaasi on välitön reaktio suonen seinämän vaurioitumiseen, jolloin vaurioitunut verisuoni supistuu, vähentäen veren pääsyä vauriokohtaan. Supistuneessa verisuonessa trombosyytit myös ajautuvat helpommin lähelle suonen seinämiä. Vaurioituneesta endoteelistä paljastuu hyytymistä aktivoivia tekijöitä, kuten VW-, eli

Von Willebrand -tekijää sekä kollageenia, jotka saavat trombosyytit kiinnittymään vaurioalueelle ja muodostamaan tulpan. Primaarinen hemostaasi aktivoituu nopeasti, ja pienten suonien pienissä vaurioissa trombosyyttitulppa on riittävä ehkäisemään vuodon. Isommissa suonissa tai suuremmassa vauriossa se ei kuitenkaan riitä. (Fritsma & Fritsma 2012: 627, Moore 2010: 436-449, Lassila 2015b)

Sekundaarinen hemostaasi jaetaan usein laboratorissa **sisäiseen ja ulkoiseen reittiin**.

Sisäisessä reitissä hyytymistekijä XII, prekallikreiini ja kininogeeni kohtaavat vaurioituneen suonon kollageenisyyt tai esimerkiksi negatiivisesti varautuneen pinnan. Tekijät XII, XI ja IX aktivoituvat, ja hyytymistekijä IXa aktivoi tekijää X. Ulkoinen reitti aktivoituu kun verisuoni vaurioituu niin, että kudostekijä pääsee osallistumaan hyytymistapahtumaan. Kudostekijä yhdistyy tekijä VII:n kanssa ja aktivoi tekijät IX ja X. Tekijä IX yhdistyy tekijän VIII kanssa, myös aktivoi tekijää X. Tästä lähtien reitit yhdistyvät, ja etenevät samaa polkua fibrinihiyytymän muodostamiseen ja vahvistamiseen, jolloin syntyy vahvempi tulppa vuodon lopettamiseksi. (Fritsma & Fritsma 2012: 627, 635-641, Lassila 2015b. Moore 2010: 449-454)

Vasteena hyytymiseen käynnistyy myös **fibrinolyysi**, joka liuottaa hyytymän sekä osallistuu hyytymän rajaamiseen suonivaurion alueelle. Hyytymästä vapautuvat fibrini ja trombiini aktivoivat fibrinolyysiä, kun taas trombosyytit inhiboivat sitä. Myös etenkin tulehduksessa endoteelisolut erittävät fibrinolyysiä hidastavia inhibiittoreita. (Lassila, Riitta. 2015c, Moore 2010: 468-474, Fritsma & Fritsma 2012: 628, 641-644)

4.2.2 Tromboplastiiniaika ja aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika

Tromboplastiiniaika (P-TT) mittaa maksaperäisten K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden (mm. II, VII, X) osuutta hyytymistapahtumassa, näin mitaten ulkoista hyytymisjärjestelmää. Plasmaa aktivoidaan tromboplastiinilla (kudostekijää sisältävä reagenssi) ja määritetään aika, joka kuluu plasman hyytymiseen. Menetelmä on kaikista herkin tekijän VII puutokselle, kohtuullisen herkkä tekijän V ja X puutoksille sekä herkkä useille fibrinogeeni- ja protrombiinipuutoksille. Hyytymisaika voi olla pidentynyt useissa hyytymistekijäpuutoksissa, mukaanlukien teijät VII ja X, ja tutkimusta käytetäänkin useiten oraalisen antikoagulanttihoiton seuraamiseen. Sen lisäksi sillä tutkitaan verenvuototaipumusta ja maksasairauksia. Tromboplastiiniajan tulos voidaan

ilmoittaa sekunteina, prosentteina normaalista tai INR-tuloksena. (Fimlab-ohjekirja 2016a, Joutsu-Korhonen 2015a, Frizma 2012b: 748.)

INR-tulostus (P-TT-INR), eli **International Normalized Ratio** on sama tutkimus kuin P-TT, mutta sen tulos vastataan INR-tulosteena. INR on oraalisen antikoagulanttihoidon seurantaan tarkoitettu standardi, joka on vakioitu varfariinihoitoa saavien potilaiden plasmanäytteiden pohjalta. INR:n käyttö mahdollistaa diagnoosikohtaisen antikoagulanttihoidon kohdentamisen sekä tulosten vertailun käytetystä menetelmästä ja reagenssierästä riippumatta. INR lasketaan vertaamalla potilaan hyytymisaikaa vertailuplasman hyytymisaikaan, ja tämän tulos potenssiin ISI (kaavio 1). ISI, eli kansainvälinen herkkyysindeksi, on reagenssintekijöiden laskema luku heidän reagenssinsa tromboplastiinin herkkyydelle. ISI saadaan tekemällä suora regressioanalyysi, jolla kalibroidaan valmistajan reagenssin P-TT-tulokset vertaamalla niitä IRP:hen (International Reference Preparation), eli kansainväliseen referenssitromboplastiiniin (World Health Organizationin ihmisaivo-tromboplastiini), jonka ISI on yksi. Näin eri valmistajien reagensseille saadaan herkkyysindeksit. Automaattiset analysaattorit pyytävät reagenssin ISIn automaattisesti, ja laskevat INR-tuloksen sen pohjalta. (Joutsu-Korhonen 2015a, Frizma 2012b: 749, Fimlab-ohjekirja 2015, Practical-haemostasis.com)

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{potilaan hyytymisaika (s)}}{\text{vertailuplasman hyytymisaika (s)}} \right)^{\text{ISI}}$$

KAAVIO 1: INR-tulostuksen laskukaava (mukaiillen Fimlab-ohjekirja 2015)

Aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (P-APTT) mittaa sisäistä hyytymisjärjestelmää (protrombiini, F V, F VIII, F IX, F X, F XI, F XII). Sitraattiplasmaan lisätään kontaktiaktivaattoria, fosfolipidejä ja kalsiumia. Plasman inkuboiminen pinta-aktivaattorin ja faktori XII:n aktivaattorin eli polyfenolin kanssa saa aikaan hyytymisjärjestelmän tekijöiden aktivaation. Kalsiumkloridin lisääminen käynnistää hyytymistapahtuman, josta alkaen hyytymiseen kulunut aika mitataan. APTT ei ole hyvä osoittamaan fibrinogeenin tai protrombiinin puutosta, ja lievissä hyytymistekijävajauksissa APTT ei välttämättä ole pidentynyt. Aktivoitua partiaalista tromboplastiiniaikaa käytetään seulontatutkimuksena hyytymishäiriöiden selvittelyssä,

hepariinihoidon seurannassa, preoperatiivisena seulontatutkimuksena sekä DIK-syndrooman diagnostiikassa. (Fimlab-ohjekirja 2016b, Joutsu-Korhonen 2015a,)

4.2.3 Hyytymistutkimuksien preanalytiikka

Hyytymistutkimusten preanalytiikassa oikea näytteenottotekniikka on tärkeää. Näytteenotossa ja -käsittelyssä halutaan välttää hyytymisjärjestelmän aktivoituminen, sillä vähäinenkin hyytyminen kuluttaa hyytymistekijöitä ja voi näin aiheuttaa vääriä tuloksia. Näytteenotossa on myös kriittisen tärkeää, että putkeen tulee oikea määrä näytettä. Esimerkiksi putkeen päästetty ylimääräinen ilma vähentää sinne pääsevän veren määrää, mikä vaikuttaa sitraatin ja näytteen suhteeseen. (Joutsu-Korhonen 2015b, Baskin ym. 2013: 31)

Hyytymistutkimuksille on kansainvälisesti sovittu käytettäväksi 3,2-prosenttista natriumsitraattia sisältävää näyteputkea. Natriumsitraatti, $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, toimii muodostamalla heikkoja ionikomplekseja kalsiumionien kanssa, jättäen muut hyytymistekijät koskemattomaksi. Se sopii hyytymistutkimuksiin siksi, että testivaiheessa näytteen pitää vielä kyetä hyytymään reagenssin avulla, ja lisäämällä kalsiumia näytteeseen se voidaan palauttaa normaalitilaansa. Antikoagulantin ja veren suhde tulee olla 1:9. Yleisin määrä on 0,3 ml antikoagulanttia sekoitettuna 2,7 ml kokoverta. Muutkin määrät käyvät, kunhan suhde pysyy oikeana. Näytteet suositellaan otettavaksi ilman puristussidettä, tai jos sen käyttäminen on välttämätöntä, käytettäisiin sitä mahdollisimman lyhyen aikaa. (Joutsu-Korhonen 2015b, Blann & Moore 2010: 18-19, Fritsma 2012b: 738, Baskin ym. 2013: 27, Nguyen & Wahed: 310)

Analysaattori on vakioitu olettaen, että näytteessä on tietty laimennossuhde, eikä se pysty tunnistamaan jos suhdetta on jätetty noudattamatta, vaan laite antaa virheellisen tuloksen. Putken on myös täytyttävä vaivattomasti, jotta antikoagulantti pääsee sekoittumaan tasaisesti vereen. Näytteenoton jälkeen putkea sekoitetaan välittömästi kääntelemällä. (Joutsu-Korhonen 2015b, Fritsma 2012b: 738, Baskin ym. 2013: 27, Nguyen & Wahed: 310)

Joidenkin lähteiden mukaan hyytymistutkimuksiin otettua näytettä ei tule säilyttää jääkaapissa, sillä säilytys 1-2 celciusasteessa aktivoi hyytymistekijä VII:n sekä trombosyytit. Yli 24 asteessa säilyttäminen taas aiheuttaa hyytymistekijä VIII:n

hajoamista. Useassa tutkimuksessa INR-näytteen on kuitenkin havaittu säilyvän myös jääkaappilämpötilassa luotettavana. P-TT-tutkimusta varten otetut näytteet tulisi analysoida vuorokauden kuluttua keräämisestä, kun taas APTT-tutkimusta varten näyte tulisi analysoida kahdeksan tunnin sisällä, joidenkin ohjeiden mukaan jo neljän tunnin sisällä, ja hepariinihoitopotilaiden näytteet kahden tunnin sisällä. Jos analysointi viivästyy, hyytymisnäytteiden plasma tulee erotella erilliseen putkeen. Muutoin riskinä on, että trombosyytit kulkeutuvat takaisin plasmaan, jonne ne vapauttavat fosfatidylseriiniä, joka laukaisee plasman hyytymisen ja neutralisoi mahdollisen LA:n. Trombosyytit myös erittävät fibrinogeeniä, tekijöitä V ja VIII, sekä VWF:ää. (Fritsma 2012b: 739, 740-741)

Fimlabin ohjeiden mukaan P-TT ja P-TT-INR -tutkimuksissa näyte säilyy kokoverenä näytteenottoputkessa huoneenlämmössä yhden vuorokauden, ja eroteltuna plasmana kolme vuorokautta. Lähetyksen tulee tapahtua huoneenlämmössä, eikä näytettä saa säilyttää jääkaapissa. Erotellun plasman voi myös pakastaa, mutta Fimlabin toimipisteistä näytteet lähetetään yleensä huoneenlämmössä. P-APTT -tutkimukseen otettu näyte säilyy kokoverenä tai plasmana työpäivän ajan (noin 8 tuntia), ja näyte säilytetään ja lähetetään huoneenlämmössä. Tarvittaessa se pakastetaan. (Fimlab-ohjekirja 2016a, Fimlab-ohjekirja 2016b.)

4.2.4 Stago Sta-R Evolution

Fimlabilla on kolme Stago Sta-R Evolution -hyytymisanalysaattoria, joille syötetään näytteet MPA-esikäsittelylinjaston kautta. Yhdellä laitteella tehdään normaalitilanteessa kaikkia tutkimuksia, kahdella muulla laitteella vain INR, TT%, D-dimeeri ja APTT. Kaikilla laitteilla on kuitenkin mahdollista tehdä kaikkia tutkimuksia. Näytteet syötetään esikäsittelylinjastolle korkkeineen, kokoverinäytteenä, jolloin linjasto lukee niistä viivakoodit, sentrifugoi ne ja poistaa korkit. Tämän jälkeen näytteet kulkevat analysaattoreille. Näytteitä voi viedä myös esikäsittelylinjaston ohi suoraan laitteelle. Tällöin niiden tulee olla valmiiksi sentrifugoituja ja korkit on poistettava käsin. Jos plasman määrä on vähäinen, se voidaan erotella erilliseen pieneen kyvetiin. (Rontu 2015)

INR-mittauksessa on käytössä STA-SPA+-reagenssiseti (REF 00330, Diagnostica Stago), johon kuuluu kylmäkuivattu reagenssi ja sen liuotin. Reagenssi 1 on kylmäkuivattu tromboplastiini, joka on sekoitus kanin tromboplastiinia ja naudan

plasmaa, jossa ei ole hyytymistekijöitä II, VII ja X, kun taas tekijöitä V ja I (fibrinogeeni) on ylinmäärin. Reagenssi 1 säilytetään kylmäkuivattuna, liuottamattomana jääkaappilämpötilassa. Ennen liuotusta sen täytyy lämmetä huoneenlämpöiseksi. (Rontu 2016b.)

Trombosyyttireagenssi valmistetaan lisäämällä Reagenssi 1 -pulloon liuottimena käytettävä reagenssi 2, joka sisältää kalsiumia. Liuoksen annetaan seistä viisi minuuttia, jonka jälkeen sitä sekoitetaan pyörätellen ja jätetään liukenemaan vielä 25 minuutiksi, lopuksi vielä sekoitetaan ylösalaisin kääntelemällä. Reagenssi 1:sen pullo toimii käyttöreagenssipullona, siihen lisätään magneettisekoittaja ja kavennin, jonka jälkeen sen voi syöttää laitteeseen. Reagenssi säilyy laitteessa 72 tuntia. Kun reagenssi sekoitetaan sitraattiplasmaan, tromboplastiinireagenssi aktivoi tekijä VII:n sen sisältämän kudostekijän avulla, ja näin aloittaa fibriinin polymeerasin ulkoista reittiä pitkin. Kalsium on osana kun muodostetaan mm. VIII-IXa-kompleksi ja Va-Xa-kompleksi. (Rontu 2016b, Frizma 2012b: 748.)

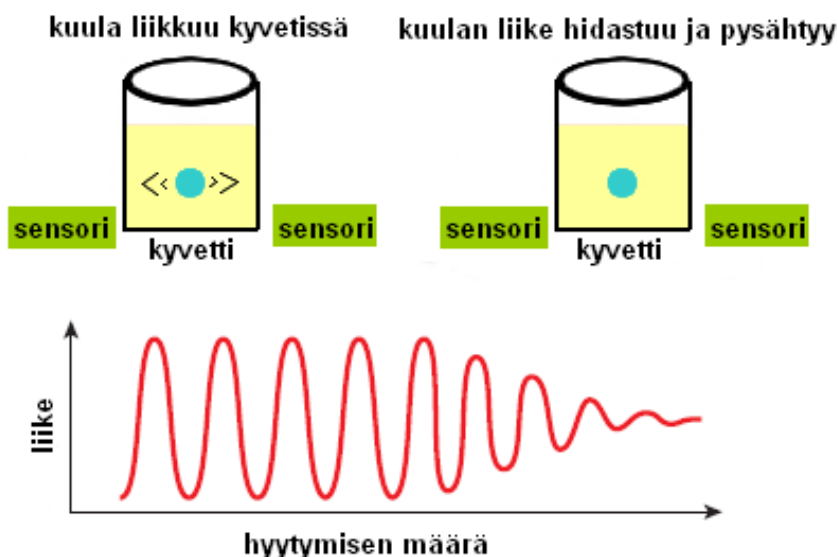
APTT-mittauksessa reagenssina on STA-Cephascreen 4 (REF 00308, Diagnostica Stago), jossa on fosfatidylietanoliamiinia peräisin kanin aivokudoksesta sekä polyfenolista komponenttia aktivaattorina tekijä XII:lle. Toisena reagenssina toimii STA-CaCl₂ 0,025M (REF 00367, Diagnostica Stago), jonka kalsiumkloridilla uudelleen kalsifioidaan näyte hyytymisen mahdollistamiseksi. Plasman inkuboiminen pinta-aktivaattorin ja tekijä XII:n aktivaattorin kanssa saa aikaan hyytymisjärjestelmän tekijöiden aktivaation. Edellä kuvattujen reagenssien lisäksi analyyssaattori tarvitsee myös STA-Owren-Koller (REF 00360, Diagnostica Stago) -liuoksen, jota käytetään näytteiden laimentamiseen. (Rontu 2016a & Rontu 2016b.)

Laitteella on tiettyjä sääntöjä, joilla se joko autovalidoi näytteen tai jättää sen vielä käyttäjän tarkastettavaksi. Tulos voi jäädä tarkasteltavaksi kun se ylittää laitteelle määritellyt autovalidointirajat, tai jos tuloksessa on tapahtunut suurta vaihtelua potilaan aiempiin tuloksiin. (Rontu 2016a, Rontu 2016b.)

4.2.5 Analyysimenetelmä

Stago Sta-R Evolution mittaa viskositeetin muutoksen aikaa **elektromekaanisesti** (kuva 4). Laite tiputtaa mittauskyvetiin pienen kuulan, joka liikkuu elektromagneettisen kentän

avulla edestakaisin kyvetissä. Elektromagneettinen sensori havaitsee kuulan liikettä. Kun fibriiniä alkaa muodostua ja plasman viskositeetti kasvaa, kuulan liike hidastuu. Tämä muutos rekisteröidään, ja se tuottaa tulokseksi hyytymiseen kuluneen ajan. (Diagnostica Stago 2007, Rontu 2016a, McGlasson 2012: 784-785.)



KUVA 4: Elektromekaaninen mittausmenetelmä. (Kuva: Kiipeli 2018, mukailen Eclinpath.com)

Stago Sta-R Evolution käyttää myös kromogeenista ja immunologista mittausmenetelmää, joilla voidaan esimerkiksi tutkia jonkin tietyn hyytymistekijän aktiivisuutta. Nämä menetelmät perustuvat valon tai värin mittaamiseen valon kulkiessa plasman läpi. (Diagnostica Stago 2007, McGlasson 2012: 786-787, 793.)

Kromogeenisessä mittauksessa näytteeseen lisätään väritöntä, synteettistä substraattia, jonka oligopeptidi omalla aminohappojärjestyksellään on luonnollinen substraatti mitattavalle proteaasille. Proteaasi halkaisee kromogeenisen substraatin oligopeptidin ja pNa:n sitoutumiskohdasta, jolloin pNa vapautuu. Vapaa pNa on keltaista, ja näin vapautuneen pNa:n määrä vaikuttaa näytteen väriin. Tämä havaitaan fotometrisesti. (McGlasson 2012: 786.)

Immunologisessa mittauksessa käytetään lateksisia mikropartikkeleita, jotka on vuorattu vasta-aineella valittua analyyytiä kohtaan. Valo läpäisee näytteen ja mikropartikkelit, ja kun valon aallonpituus on partikkeleita suurempi, vain pieni osa valosta absorboidaan. Kun lateksipartikkelit vasta-aineineen osuvat antigeeniinsä, antigeeni ja vasta-aine muodostavat siltoja, mikä aiheuttaa mikropartikkelien

agglutioitumisen. Kun yhteen kasautuneiden partikkelien läpimitta ylittää valon aallonpituuden, valo absorboituu. Valon absorboitumisen suuruudesta voidaan mitata partikkelien koko, eli kuinka paljon antigeeniä näytteessä on. (McGlasson 2012: 786-787.)

4.3 Aiempia tutkimuksia näytteiden säilyvyydestä

Aikaisempia tutkimuksia hyytymis- ja verenkuvanäytteiden säilyvyydestä erilaisissa lämpötiloissa ja ajassa löytyy jonkin verran. Yleisimmät säilytyslämpötilat ovat huoneenlämpö ja jääkaappilämpötila, mutta myös näytteiden säilymisestä pakastuksessa löytyy tutkimustietoa. Hyytymistutkimuksien säilymistä on arvioitu sekä kokoverestä että plasmasta. Tässä luvussa esitellään tutkimuksia, joissa näytteitä on säilytetty huoneenlämmössä tai jääkaappilämpötilassa, tai poimitaan laajemmista tutkimuksista kyseiset muuttujat. Hyytymistutkimuksista on tarkasteltu sekä plasmasta että kokoverenä säilytettyjen näytteiden muutoksia, sillä vaikka tässä opinnäytetyössä tarkastellaan hyytymisnäytteen säilyvyyttä plasmasta, Fimlabin reittikuljetuksilta suurin osa hyytymisnäytteistä tulee kokoverenä alkuperäisessä putkessaan.

Oddozen ym. (2012) tutkimuksessa oli mukana 81 eri analyyttiä, myös perusverenkuvasta ja tromboplastiiniaika, joiden säilyvyyttä testattiin kahden, neljän, kuuden ja 24 tunnin ajan sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa. 24 tunnin huoneenlämpösäilytyksessä MCV nousi ja MCH laski, muut perusverenkuvan parametrit säilyivät analysointikelpoisina. Hyytymisnäytteiden säilyvyyttä tarkasteltiin sekä plasmasta että kokoverestä, mutta tutkimuksessa käytettiin CTAD-putkia. APTT nousi molemmissa näytemuodoissa jo kuuden tunnin säilytyksessä sekä jääkaappilämpötilassa että huoneenlämmössä, mutta INR-pysyi stabiilina sekä plasmasta että kokoverenä vuorokauden ajan molemmissa lämpötiloissa.

Rao L.V. ym. (2000) tutkivat INR- ja APTT-tutkimuksien stabiiliutta plasmassa 6, 12 ja 24 tunnin säilytyksissä. INR säilyi molemmissa lämpötiloissa vuorokauden ajan, mutta APTT säilyi vain kuusi tuntia, 24 tunnin kuluttua se oli muuttunut jo huomattavasti. INR-tuloksen säilyvyyttä plasmasta on tarkkailtu muissa samankaltaisissa tutkimuksissa, ja sen on kaikissa todettu säilyvän 24 tuntia. (Awad, M.A. ym. 2004, Fromm, P. ym. 2001.)

Adcock D. ym. (1998) tutkimuksessa tarkkailtiin INR- ja APTT-tutkimuksien tuloksien säilyvyyttä jääkaappilämpötilassa ja huoneenlämmössä, ja näytteet analysoitiin neljän, kuuden, kahdeksan ja 24 tunnin kuluttua. Näytteitä säilytettiin sekä kokoverenä että plasmana. INR pysyi stabiilina 24 tunnin ajan kaikissa säilytysolosuhteissa, mutta APTT nousee ajan myötä kaikissa olosuhteissa, suurin muutos tapahtuen 24 tunnin säilytyksessä. Christensen ym. (2009) tutkivat INR-tuloksia, kun näytteitä säilytettiin huoneenlämmössä 24 tuntia kokoverenä. Heti analysoitujen ja 24 tuntia säilytettyjen näytteiden tuloksien välillä ei ollut merkittäviä eroavaisuuksia.

Toulon ym. (2017) tutkivat, miten viivästynyt sentrifugointi vaikuttaa APTT- ja INR-näytteiden stabiiliuteen säilyttämällä näytteitä huoneenlämmössä kokoverenä 2, 4, 6 ja 8 tunnin ajan. INR-tulokset säilyivät hyvin stabiileina koko säilytysjakson ajan, ja vaikka APTT-tuloksissa tapahtui hieman muutosta, se säilyi sallitun muutosrajan alapuolella, ja näin ollen on analysointikelpoinen 8 tunnin huoneenlämpösäilytyksen jälkeen.

Lippi ym. (2005) tutkivat täydellisen verenkuvan muutoksia, kun näytteitä säilytettiin 24 tuntia jääkaappilämpötilassa ja huoneenlämmössä. Merkittäviä muutoksia tapahtui hematokriitissä, MCV:ssä, MCHC:ssä ja trombosyyteissä. Myös retikulosyyttien määrä ja makrosyyttiprosentuaali muuttuivat. Huoneenlämmössä säilytetyissä näytteissä tapahtui enemmän muutosta kuin jääkaapissa säilytetyissä.

Jääkaappilämpötilassa säilyttämisen kannattavuuden ovat todenneet myös Wood. ym. (1999) tutkimuksessaan, joissa kokoverinäytteitä säilytettiin 24 tuntia jääkaapissa ja huoneenlämmössä. Huoneenlämmössä merkittäviä muutoksia tapahtui MCV:ssä sekä valkosolujen erittelylaskennassa. Myös hematokriitissa havaittiin muutoksia. Jääkaappilämpötilassa muutokset olivat huomattavasti vähäisempiä Erytrosyyttien määrä, hemoglobiini ja trombosyyttimäärä pysyivät stabiileina.

Imerin ym. (2008) tutkimuksessa verenkuvan näytteitä säilytettiin huoneenlämmössä ja jääkaapissa kolmen vuorokauden ajan. Tutkimuksessa MCV, hematokriitti ja leukosyytit säilyivät paremmin jääkaappilämpötilassa, mutta trombosyytit paremmin huoneenlämmössä. MCH, hemoglobiini ja erytrosyyttien määrä säilyivät kahden vuorokauden ajan stabiileina huoneenlämmössä.

De Bacan ym. (2005) tutkimuksessa tarkasteltiin täydellisen veren kuvan parametrien säilymistä, kun näytteitä säilytetään huoneenlämmössä viisi vuorokautta. MCHC laski, MCV, hematokriitti ja RDW kohosivat. Muut perusveren kuvan arvot pysyivät stabiileina neljänteen vuorokauteen asti, mutta leukosyyttien erittelylaskenta oli epäluotettava jo aiemmin. Myös saman tutkimusryhmän kolme vuotta aiemmassa julkaisussa (Gulati ym. 2002) oli saatu samankaltaisia tuloksia. Näytteet säilytettiin huoneenlämmössä ja mitattiin 24 tunnin välein seitsemänä vuorokautena. MCV, MCHC, hematokriitti ja RDW muuttuivat jo vuorokauden säilytyksen jälkeen, mutta muut erytrosyyttiparametrit pysyivät stabiileina koko kokeen ajan. Leukosyytit ja trombosyytit säilyivät neljänteen vuorokauteen asti.

5 TILASTOLLINEN TUTKIMUS

Tieteellisellä tiedolla tarkoitetaan hyvin perusteltua tietoa, joka on objektiivista. Tieteellinen tieto tuotetaan tieteellisen tutkimuksen tuloksena, ja esitetään kielellisessä muodossa. Tieteellisen tiedon kriteereitä ovat objektiivisuus, julkisuus, itsensä korjaavuus, kriittisyys, autonomisuus, edistyminen, systemaattisuus, yleistettävyyys, kumuloituvuus, itseohjautuvuus ja luotettavuus. Tieteeseen kuuluu uusien kysymyksien esittäminen sekä kyseenalaistaminen, ja näihin tuotettujen ratkaisujen avulla uuden tiedon syntyminen. Kysymykset voivat olla erityisiä tai yleisempiä. Tutkimuksessa voidaan testata, toteutuuko jokin teoriasta johdettu hypoteesi, mutta tutkimusongelmana voi olla myös esimerkiksi ilmiön tai käyttäytymisen syiden selvittäminen. Tässä opinnäytetyössä pyritään tuottamaan vastauksia spesifisiin kysymyksiin. (Liikanen 2009: 10-11, Heikkilä 2014: 13.)

Tutkimuksen onnistuminen edellyttää oikean kohderyhmän ja tutkimusmenetelmän valintaa. Tutkimusmenetelmän määräävät pääasiassa tutkimusongelma ja tutkimuksen tavoite. Käyttökelpoisia vaihtoehtoja saattaa kuitenkin olla useita. Tutkimusta voi olla joko teoreettista, jossa hyödynnetään jo olemassa olevaa tietomateriaalia, tai empiiristä eli havainnoivaa tutkimusta. Empiirinen tutkimus jaetaan kvalitatiiviseen eli laadulliseen, ja kvantitatiiviseen eli määrälliseen tutkimukseen, mutta sen lisäksi empiiriset tutkimukset voidaan jakaa eri tyypeihin monin eri tavoin, esimerkiksi kartoittavaan, kuvailevaan, selittävään ja kokeelliseen tutkimukseen. (Heikkilä 2014: 13-15.)

Tässä opinnäytetyössä tutkimus on empiirinen, kvantitatiivinen ja siihen kuuluu selkeää kokeellinen osuus. Empiirinen tutkimus perustuu teoreettisen tutkimuksen perusteella kehitettyihin menetelmiin. Kvantitaavisen tutkimuksen avulla selvitetään lukumääriin ja prosentiosuuksiin liittyviä kysymyksiä, ja sen tavoitteena on joko selittää, kuvata, kartoittaa, vertailla tai ennustaa. Asioita kuvataan numeeristen suureiden avulla ja tulokset voidaan taulukoida. Aineistosta saatuja tuloksia pyritään yleistämään tutkittua otosta laajempaan joukkoon tilastollisen päättelyn keinoin. Kvantitatiivinen tutkimus antaa hyvää tietoa nykyisestä tilanteesta, mutta ei juurikaan selitä asioiden syitä. Kokeellisessa tutkimuksessa tutkitaan jonkin tekijän vaikutusta kontrolloiduissa olosuhteissa. Oleellista kokeelliselle tutkimukselle on pyrkiä eliminoimaan kaikki muut paitsi tutkittavat muuttujat. (Heikkilä 2014: 13-15, 21, Vilka 2007: 18-19.)

Empiiristä tutkimusta varten hankittua tietoa sanotaan havaintoaineistoksi tai tutkimusaineistoksi. Aineisto voi olla juuri kyseistä tutkimusta varten hankittua eli primaarista, tai alun perin jotain muuta tarkoitusta varten hankittua sekundaarista. Muuttujalla tarkoitetaan mitattavaa ominaisuutta tai suuretta, jonka arvoissa esiintyy vaihtelua. Tutkimuksen kohteena olevaa joukkoa sanotaan perusjoukoksi. Tutkimus voi olla kokonaistutkimus, eli koko perusjoukko tutkitaan, tai otantatutkimus, jolloin perusjoukosta otetaan otos, joka tutkitaan. (Heikkilä 2014: 14, Vilka 2007: 33-34.) Tässä opinnäytetyössä muuttujina ovat laboratoriotutkimusvastauksien muutokset PVK-, INR- ja APTT-tutkimuksissa. Perusjoukkoja on kaksi: PVK-näytteet, joista otoksena on 30 näytettä, sekä INR- ja APTT- näytteet, joista otoksena on 15 näytettä. Tutkimuksessa käytetään primaariaineistoa, joka on hankittu opinnäytetyön teon aikana.

Tutkimuksen perusjoukko on määritettävä tarkasti ennen kuin siitä pystytään valitsemaan mahdollisimman edustava otos. Otos ei voi koskaan kuvata perusjoukkoa täysin tarkasti, ja otoksesta saatavat tulokset ovat voimassa koko perusjoukossa vain tietyllä todennäköisyydellä. Otantamenetelmäkin on valittava tarkasti, sillä virheellinen menetelmä voi aiheuttaa tuloksiin virheitä. Otantamenetelmän valintaan vaikuttaa muun muassa tutkimuksen tavoitteet, perusjoukon maantieteellinen sijainti, perusjoukon jäsenten samankaltaisuus, käytettävissä olevat rekisterit ja luettelot sekä budjetti. Käytetyimpiä otantamenetelmiä ovat yksinkertainen satunnaisotanta, systemaattinen otanta, ositettu eli stratifioitu otanta, ryväotanta eli klusteriotanta, sekä otanta otosyksikön koon mukaan. Käytännössä käytetään usein näiden menetelmien yhdistelmiä. Näin pyritään tekemään otantasuunnitelma, jolla päästään tavoitteisiin kustannusten, aikataulun ja tulosten luotettavuuden suhteen. (Heikkilä 2014: 34-41, Vilka 2007: 51-52.)

Tässä opinnäytetyössä käytettiin harkinnanvaraista otosta. Harkinnanvaraisessa otoksessa tutkimuskohteet valitaan oman harkinnan mukaan parhaalla katsotulla tavalla, mutta perustellusti. (Vilka 2007: 58) PVK-näytteille asetettiin kriteereiksi normaalit puna- ja valkosolutasot, sekä sen lisäksi valittiin MCV:n viitearvojen sisäpuolelta, niitä matalammalta sekä korkeammalta. INR- ja APTT-näytteissä valintakriteerinä käytettiin INR-tulosta, tutkimukseen haluttiin sekä normaalilla että hoitoalueella olevia näytteitä. Muuten molempiin tutkimuksiin näytteet otettiin satunnaisesti.

Keskiarvolla (*mean*) tarkoitetaan usein aritmeettista keskiarvoa, joka saadaan jakamalla havaintoarvojen summa niiden lukumäärällä. Keskiarvo on vakaa suure havaintojen määrän ollessa suuri, mutta pienissä määrissä ääriarvot voivat vaikuttaa keskiarvoon huomattavasti. Mediaani (*median*) saadaan kun havaintoarvot asetetaan suuruusjärjestykseen, ja otetaan niistä keskimmainen kun havaintoja on pariton määrä, tai kahden keskimmäisen arvon keskiarvo jos havaintoja on parillinen määrä. Mediaanin käyttö on perusteltua silloin, kun jakauma on vino, tai sillä ei ole suurta hajontaa eikä selvää keskikohtaa. Keskiarvo ja mediaani ovat sijaintilukuja, eli niitä käytetään kuvaamaan jakauman sijaintia. (Heikkilä 2014: 83-84)

Vaihteluväli (*minimum, maximum*) ilmoittaa pienimmän ja suurimman havaintoarvon, eli millä välillä havainnot vaihtelevat. Vaihteluvälin pituus (*range*) on suurimman ja pienimmän arvon erotus. Keskihajonta (*standard deviation*) on käytetyin ja tärkein hajonnan mitta. Se kuvaa, kuinka hajallaan arvot ovat keskiarvon ympärillä. Huomattavasti keskiarvosta poikkeavat arvot kasvattavat keskihajontaa. Se on havainnollistava etenkin normaalijakauman yhteydessä. Vaihteluväli, vaihteluvälin pituus ja keskihajonta ovat hajontalukuja, eli niillä ilmaistaan mittaustulosten vaihtelevuutta. (Heikkilä 2014: 85-86)

6 TUTKIMUKSEN TOTEUTTAMINEN

Sain opinnäytetyön aiheen keväällä 2017, jolloin aloitettiin myös opinnäytetyön suunnitelman teko. Suunnitelma valmistui syksyllä 2017, jolloin allekirjoitettiin tutkimuslupahakemus ja sopimus opinnäytetyön tekemisestä. Toimeksiantajana toimii Fimlab Laboratoriot Oy, ja luvan sekä sopimuksen allekirjoitti Fimlabin kemisti Antti Valanne, joka toimi myös opinnäytetyön yhteyshenkilönä. Teoriaosuuden kirjoittaminen alkoi syksyllä 2017, ja marraskuussa 2017 keskusteltiin tarkemmin opinnäytetyön sisällöstä ja sovittiin lisätapaaminen keväälle 2018, jolloin sovittaisiin tarkemmat päivät kokeellisen osuuden suorittamiselle. Kokeellinen osuus suoritettiin helmi- ja maaliskuussa 2018.

6.1 Tutkimusnäytteiden valinta ja kerääminen

Näytteinä käytettiin normaalisti otettuja, mahdollisimman tuoreita rutiininäytteitä, jotka analysoinnin jälkeen kerättiin linjastolta. Vertailun luotettavuuden lisäämiseksi tutkimuksessa ei käytetty nolla-arvona sitä tulosta, jonka näyte on saanut ensimmäisellä analysointikerralla, vaan kaikki näytteet ajettiin uudestaan, jotta niille saatiin nolla-arvo. Tämän jälkeen näytteet jaettiin säilytysputkiin. PVK-näytteistä jääkaappiin eroteltiin jokaiselle säilytysajalle omat putket ja alkuperäinen putki jäi huoneenlämpöön. Hyytymisnäytteistä eroteltiin plasma, joka jaettiin huoneenlämpöön ja jääkaappisäilytykseen omiin putkiinsa. Jos jääkaappiin olisi eristetty vain yksi putki, joka aina tuotaisiin huoneenlämpöön analysoitavaksi, se katkaisisi jääkaappilämpötilassa säilyttämisen.

Näytteet ajettiin manuaaliajolla päivittäin samaan aikaan kuin nolla-ajo tehtiin ensimmäisenä päivänä. PVK-näytteet analysoitiin 24, 48 ja 72 tunnin kohdalla, ja INR-/APTT-näytteet 24 ja 48 tunnin kohdalla. Tutkimuskysymys koskee kuljetusajan ja -lämpötilan vaikutusta näytteisiin, mutta jotta saataisiin selkeitä vastauksia juuri ajasta ja lämpötilasta, suoritettiin tutkimus säilyttämällä näytteitä laboratoriossa. Näin ollen myös tutkimuksen tulokset kertovat yleisesti säilytyksen vaikutuksista, joihin kuljetuksen aikainen säilytys kuuluu.

Verenkuvatutkimuksia voi vääristää mm. kylmäagglutiniinit, lipemia, hemolyysi, todella suuret valkosolumäärät sekä trombosyyttikasat (Longbach ym. 2012, 616) joten tällaisia näytteitä ei otettu mukaan tutkimukseen. PVK-tutkimukseen valittiin näytteitä, joiden punasolu- ja leukosyyttimäärät olivat viiteväleissä. Näytteitä valittiin 30, joista 20:ssä MCV oli viitevälissä, 5 oli alle MCV viitearvojen ja 5 yli viitearvojen. INR- ja APTT-tutkimuksiin valittiin yhteensä 15 näytettä, joista viidessä oli normaali INR ja kymmenessä hoitotason INR. Näytteet valittiin samalla tavalla linjastolta kuin PVK-tutkimuksessakin, ja kaikille ajettiin samaan aikaan nollataso.

Laitteiden käytössä opastukseen ja näytteiden keräämiseen avuksi minulle nimettiin yhteyshenkilöt. Yhteyshenkilöiden kanssa tehtiin suunnitelma ennen varsinaisen mittauksen aloittamista, ja ensimmäisenä mittauspäivänä he opastivat näytteiden valitsemisessa, laitteen manuaalikäytössä sekä tulosten tallettamisessa. Ensimmäisen mittauksen jälkeen suoritin seuraavien päivien mittaukset itsenäisesti ennalta sovitulla tavalla.

6.2 Näytteiden määrittäminen, tulosten kirjaus ja eettisyys

Näytteet valittiin tulosten perusteella tietokoneelta, jolloin näyteputkissa oli vielä viivakooditarrat. Valituille näytteille annettiin erilliset tutkimusnumerot, jotka merkittiin alkuperäiseen putkeen ja kaikkiin uusiin putkiin, joissa kyseistä näytettä on. Juoksevan numeron lisäksi putkiin merkittiin kirjain H tai J sen mukaan, säilytetäänkö sitä huoneenlämmössä vai jääkaapissa, sekä 24, 48 tai 78 sen mukaan, montako tuntia näytettä säilytetään. Säilytykseen meneviin putkiin ei laitettu erillistä tietoa vanhasta näyttenumerosta tai potilaan henkilötiedoista.

Tutkimuksessa käytetyt analysaattorit eivät pysty käsittelemään automaattisesti viivakoodittomia putkia, ja säilytysputket olivat myös pienempiä kuin alkuperäinen näyteputki. Näistä syistä laitteille oli syötettävä tiedot manuaalisesti ja ajettava näytteet manuaalisesti. Verenkuvatutkimuksessa oli myös otettava huomioon se, että näytettä tuli sekoittaa erittäin huolellisesti ennen analysointia.

Sysmex XE-5000 lähettää kaikki tulokset tietokoneelle. Kun koko sarja oli ajettu, tarkistettiin kaikkien tuloksien tulleen ja kaikkien näytteiden ajon onnistuneen, jonka jälkeen listalta pystyttiin viemään tulokset suoraan csv-tiedostoksi, josta ne siirrettiin

yhteiselle excel-tiedostolle. Tulokset kopioitiin muistitikulle ja varmuuskopioksi myös tulostettiin. Sysmexin antamaa tiedostoa täytyi siivota runsaasti, sillä Sysmex tallentaa kaiken analysoimansa datan, ja mukaan valittiin vain PVK-tutkimukselle oleelliset parametrit.

Stago Sta-R Evolution ei lähetä pyynnöttömien näytteiden tuloksia minnekään, vaan ne jäävät laitteeseen. Ei myöskään ollut mahdollista siirtää niitä suoraan muistitikulle. Tulokset tulostettiin laitteelta paperille, ja kirjattiin manuaalisesti excel-tiedostoon. Kopioimisen tarkasti kaksi ihmistä kahteen kertaan, jotta välttyttäisiin ihmisen kirjoittamisen aiheuttamilta inhimillisiltä virheiltä.

Näytteiden analysoinnissa käytettiin aina samaa laitetta, millä poistetaan mahdolliset laitteiden väliset erot. Vuorossa olevat työntekijät suorittivat kontrollit ja huoltotoimet tavanmukaisesti molemmille laitteille. Huoneenlämmölle ei tässä opinnäytetyössä määritelty tarkkaa astemäärää, eikä mahdollisia lämpötilan vaihteluita seurattu, mutta ei ole syytä uskoa huoneen lämpötilan vaihtelevan huomattavasti. Jääkaapissa säilytettyjen näytteiden annettiin lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen niiden analysointia. Näytteet analysoitiin joka päivä samaan aikaan kuin ensimmäisen päivän nollahetki.

Viimeisen analysointipäivän jälkeen, kun kaikki näytteet oli analysoitu, ne hävitettiin asianmukaisesti. Tulosten ja potilastietojen välille ei jäänyt minkäänlaista linkkiä tai mahdollisuutta yhdistää niitä jälkikäteen. Potilaista ei otettu talteen mitään tietoja, kuten sukupuolta, ikää tai missä näyte on otettu. Näytteenottoaikaa tarkkailtiin näytteitä valitessa, mutta se oli vain kriteerinä näytteiden tutkimukseen valinnalle, eikä tietoa tallennettu.

7 TULOKSET JA JOHTOPÄÄTÖKSET

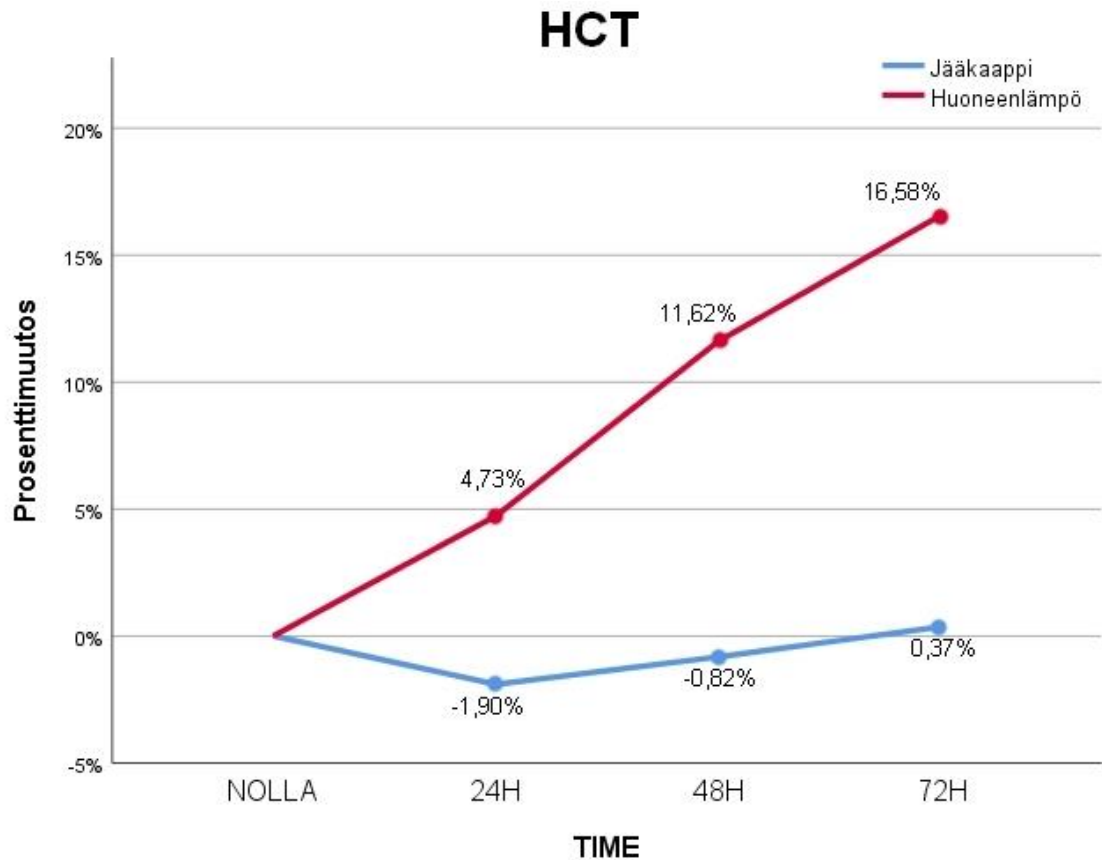
Kokeellisesta osuudesta kerätyille näytteille laskettiin jokaisesta analysointikerrasta muutosprosentti nollahetkeen nähden, sekä laskettiin muutosprosentteista keskiarvo, mediaani, pienin ja suurin arvo sekä keskihajonta. Muutosprosentteja on tarkasteltu sekä itseisarvoista että ottaen huomioon oliko muutos nousevaa vai laskevaa. Näiden kahden tarkastelun välillä ei ollut suuria eroavaisuuksia, sillä useissa muuttuneissa parametreissa kaikki arvot melko selkeästi joko laskivat tai nousivat. Tästä syystä tässä opinnäytetyössä esitellään näytteiden muutos kuvaajissa niin, että siitä käy ilmi onko muutos ollut nousevaa vai laskevaa. Kuvaajan yhteyteen on liitetty taulukko pienimmistä ja suurimmista muutosprosentteista kun käytetään itseisarvoja. Kuvaajat on tehty SPSS-ohjelmalla, jota käytin työssäni Microsoft Excelin rinnalla.

7.1 Perusverenkuva

Perusveren kuvan parametreista stabiileina pysyivät valko- ja punasolujen määrät, hemoglobiini sekä MCH. Valkosolujen määrän, eli WBC:n muutoksista suurin tapahtui huoneenlämmössä 72 tunnin säilytyksessä, jolloin muutosprosentti oli -3,2%. Suurimmassa osassa näytteitä valkosolujen määrä oli laskenut. Jääkaappisäilytyksessä 72 tunnin jälkeen muutosta oli tapahtunut -1,4%, mutta näytteissä oli enemmän vaihtelua sen suhteen, oliko solujen määrä noussut vai laskenut. Jos se jätetään huomiotta ja tarkastellaan muutosprosenttia itseisarvoista, se on 3,45%.

Punasolujen määrä, eli RBC, säilyi stabiilina koko säilytyksen ajan molemmissa säilytyslämpötiloissa. Huoneenlämmössä 72 tunnin säilytyksen jälkeen keskimääräinen muutosprosentti oli 1,62% ja jääkaapissa 1,53%. Molemmissa säilytystavoissa punasolujen määrä nousi vähäisiä määriä lähes kaikissa näytteissä. Hemoglobiini, eli HGB seurasi hyvin samanlaista kaavaa: 72 tunnin säilytyksen jälkeen keskimääräinen muutosprosentti oli jääkaapissa 1,23% ja huoneenlämmössä 1,57%. Kaikissa näytteissä hemoglobiini nousi hieman. MCH:n muutokset olivat myös vähäisiä: tulos oli 72 tunnissa muuttunut huoneenlämmössä -0,03% (itseisarvoista laskettaessa 0,78%) ja jääkaapissa -0,28% (itseisarvoista laskettaessa 0,74%). Tämä oli odotettavissa, sillä Sysmex XE-5000 laskee MCH:n jakamalla hemoglobiinin punasolujen määrällä, ja molempien pysyessä stabiileina ei MCH:kaan juuri muutu.

Selkeää muutosta säilytyksen aikana tapahtui hematokriitissä, MCV:ssä, MCHC:ssa ja RDW-SD:ssä.

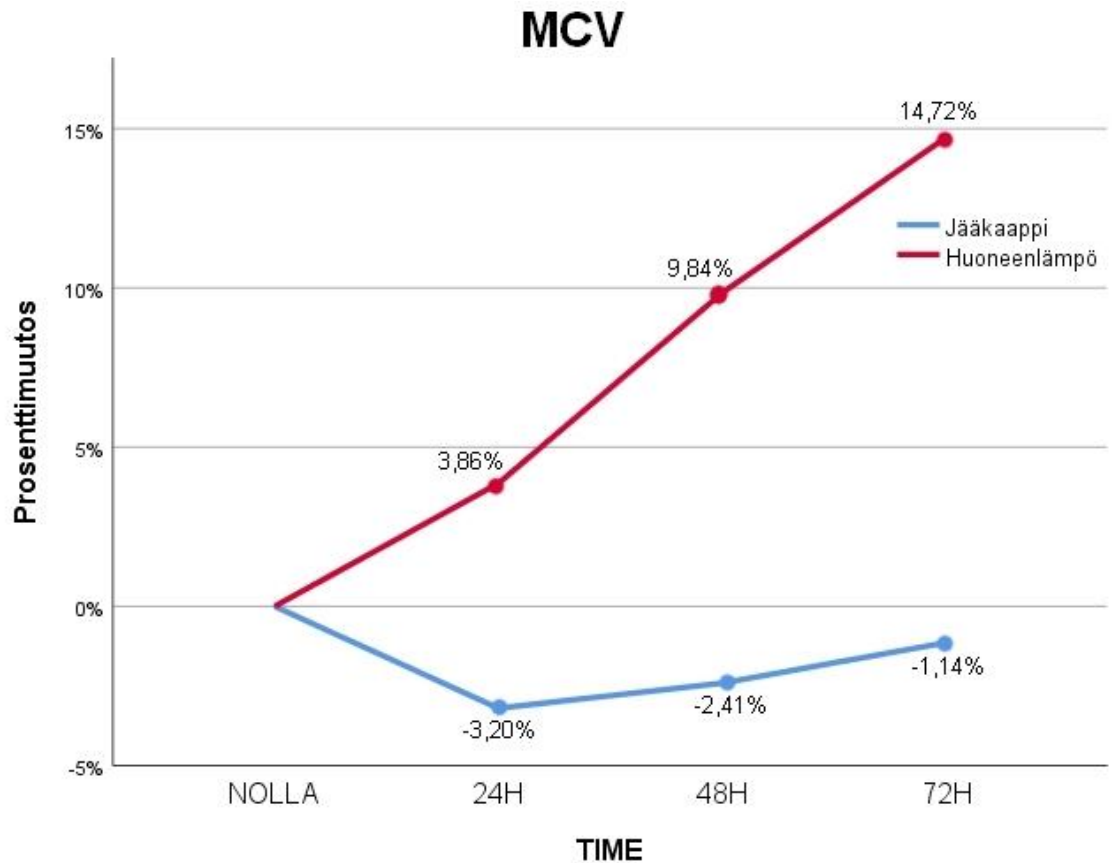


KUVAAJA 1: HCT:n muutos.

TAULUKKO 2: Hematokriitin pienimmät ja suurimmat muutosprosentit itseisarvoista.

	24 tuntia		48 tuntia		72 tuntia	
	min	max	min	max	min	max
jääkaappi	0,27%	3,39%	0,00%	2,23%	0,00%	2,72%
huoneenlämpö	2,80%	6,69%	8,41%	15,49%	11,21%	22,83%

Kuvaajassa 1 kuvataan hematokriitin muutosta. Kuvaajasta voi nähdä muutoksen olevan selvästi suurempaa huoneenlämpösäilytyksessä, ja hematokriittitulos on kasvanut. Jääkaapissa tulos on ensin hieman laskenut, ennen kuin lähtee taas nousemaan, ja 72 tunnin analysointipisteessä se on yhä lähes nollatilannetta vastaava. Taulukosta 2 nähdään myös, että sekä pienimmät että suurimmat muutosprosentit ovat huomattavasti pienempiä jääkaappisäilytyksessä.



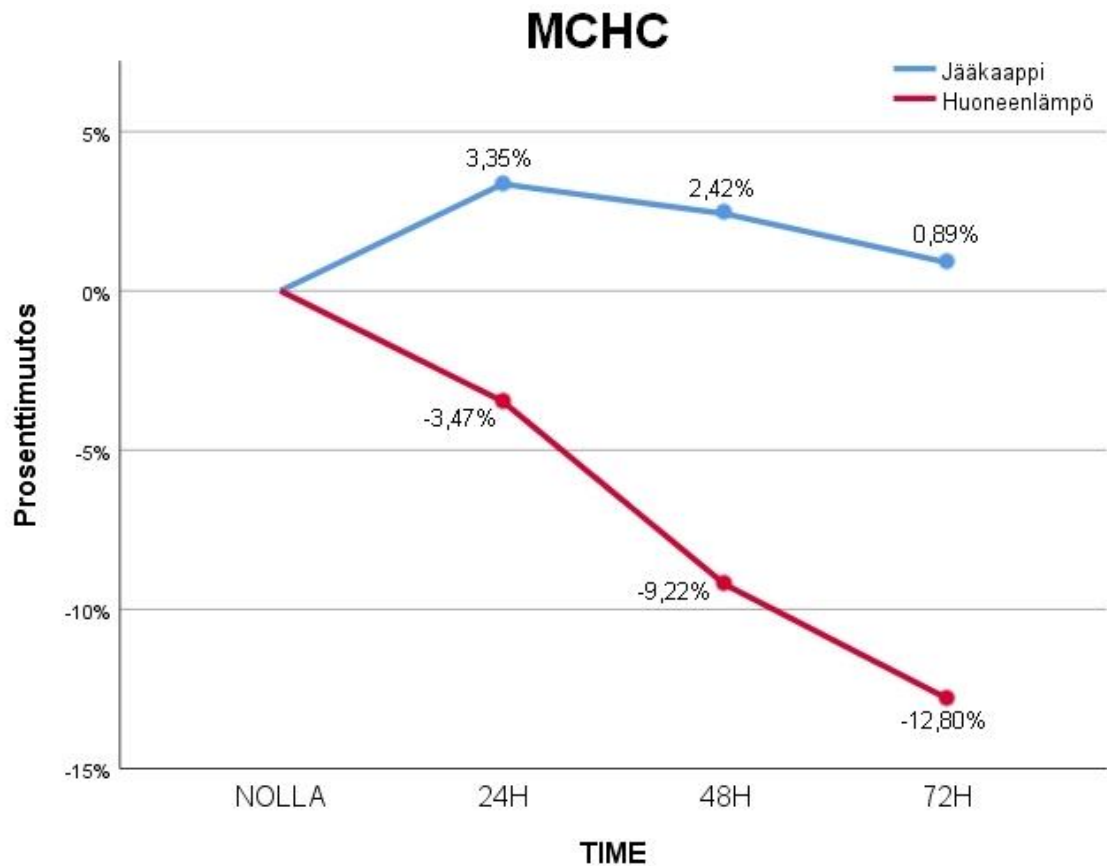
KUVAAJA 2: MCV:n muutos.

TAULUKKO 3: Mean Cell Volumen pienimmät ja suurimmat muutosprosentit itseisarvoista.

	24 tuntia		48 tuntia		72 tuntia	
	min	max	min	max	min	max
jääkaappi	2,29%	4,44%	1,47%	3,70%	0,00%	2,84%
huoneenlämpö	2,00%	5,04%	5,92%	12,53%	9,00%	19,34%

Kuvaajasta 2 nähdään, että erytrosyyttien keskitilavuus, eli MCV muuttuu hieman jo 24 tunnin säilytyksen jälkeen, mutta 48 tunnin säilytyksen jälkeen huoneenlämmössä säilytetyssä näytteessä on jo huomattavia muutoksia jääkaapissa säilytettyyn näytteeseen verrattuna. MCV-tuloksen nousu jatkuu vielä 72 tunnin jälkeiseen mittaukseen.

Muutos on odotettavissa, sillä Sysmex XE-5000 laskee MCV:n jakamalla hematokriitin RBC:llä. Vaikka RBC pysyi melko stabiilina, hematokriitissä tapahtui merkittävää muutosta, joka johtaa myös MCV-arvon kohoamiseen.



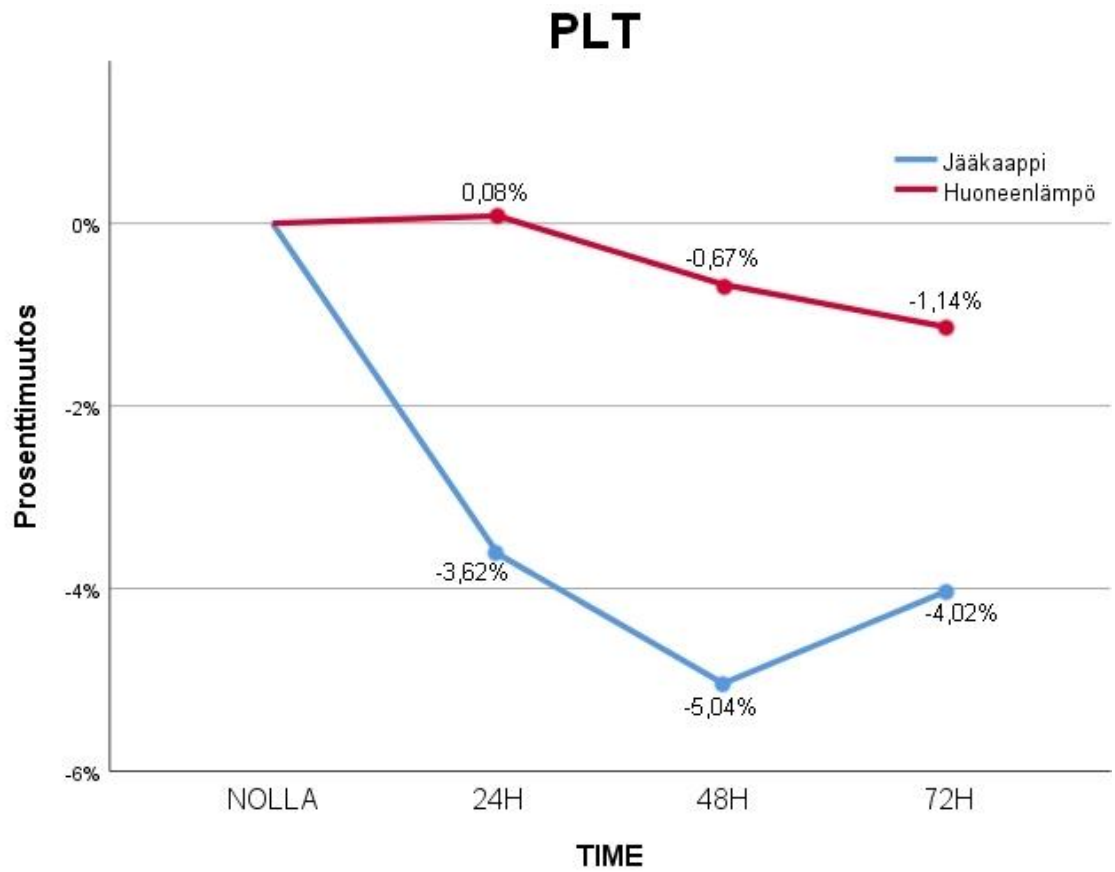
KUVAAJA 3: MCHC:n muutos.

TAULUKKO 4: Mean Cell Haemoglobin Concentrationin pienimmät ja suurimmat muutosprosentit itseisarvoista.

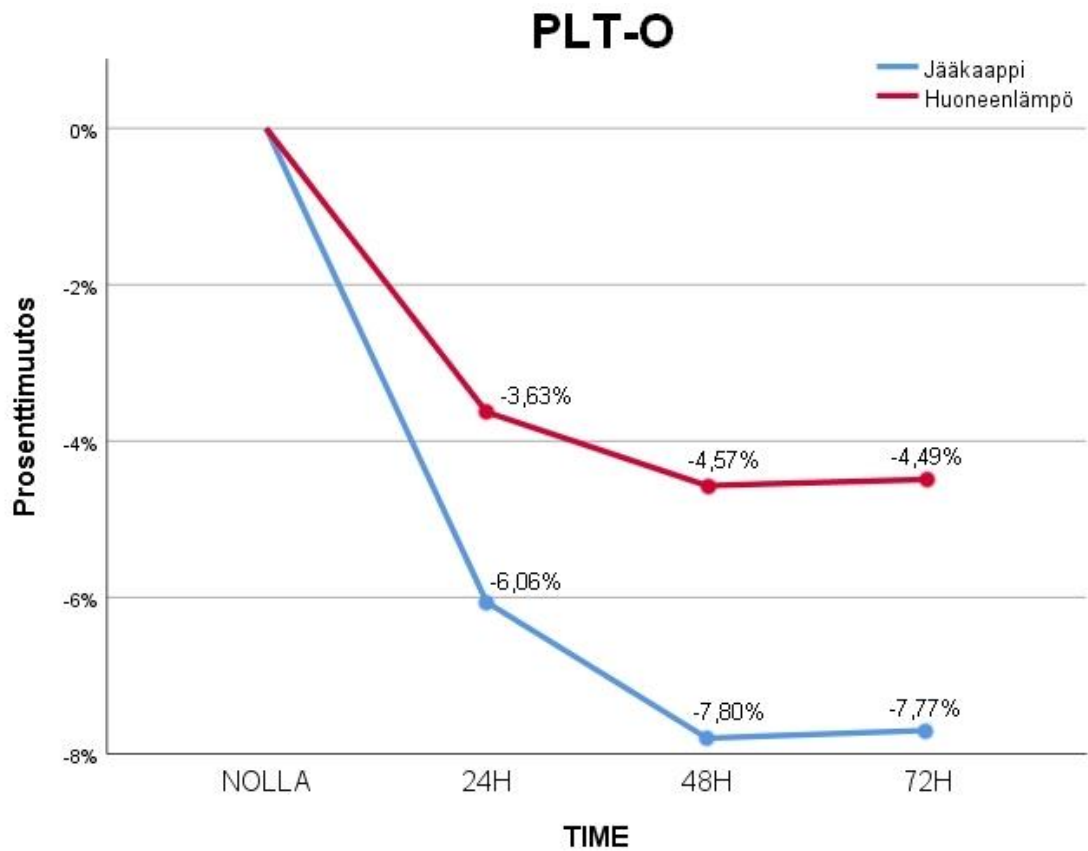
	24 tuntia		48 tuntia		72 tuntia	
	min	max	min	max	min	max
jääkaappi	2,10%	4,86%	0,31%	4,19%	0,00%	2,69%
huoneenlämpö	1,52%	5,71%	6,59%	12,69%	9,28%	16,41%

Kuvaajasta 3 nähdään, että MCHC säilyy ensimmäisen 24 tuntia melko stabiilina molemmissa säilytyslämpötiloissa, mutta sen jälkeen huoneenlämmössä säilytetyn näytteen tulos lähtee laskemaan huomattavasti. Tämä muutos on selvästi vähäisempää jääkaapissa säilytetyssä näytteessä.

MCHC:n muutos on myös odotettavissa hematokriittimuutoksen myötä, sillä Sysmex XE-5000 laskee MCHC:n jakamalla hemoglobiinin hematokriitillä, jolloin hematokriittituloksen laskeminen johtaa MCHC:n laskemiseen.



KUVAAJA 4: PLT:n muutos



KUVAAJA 5: PLT-O:n muutos

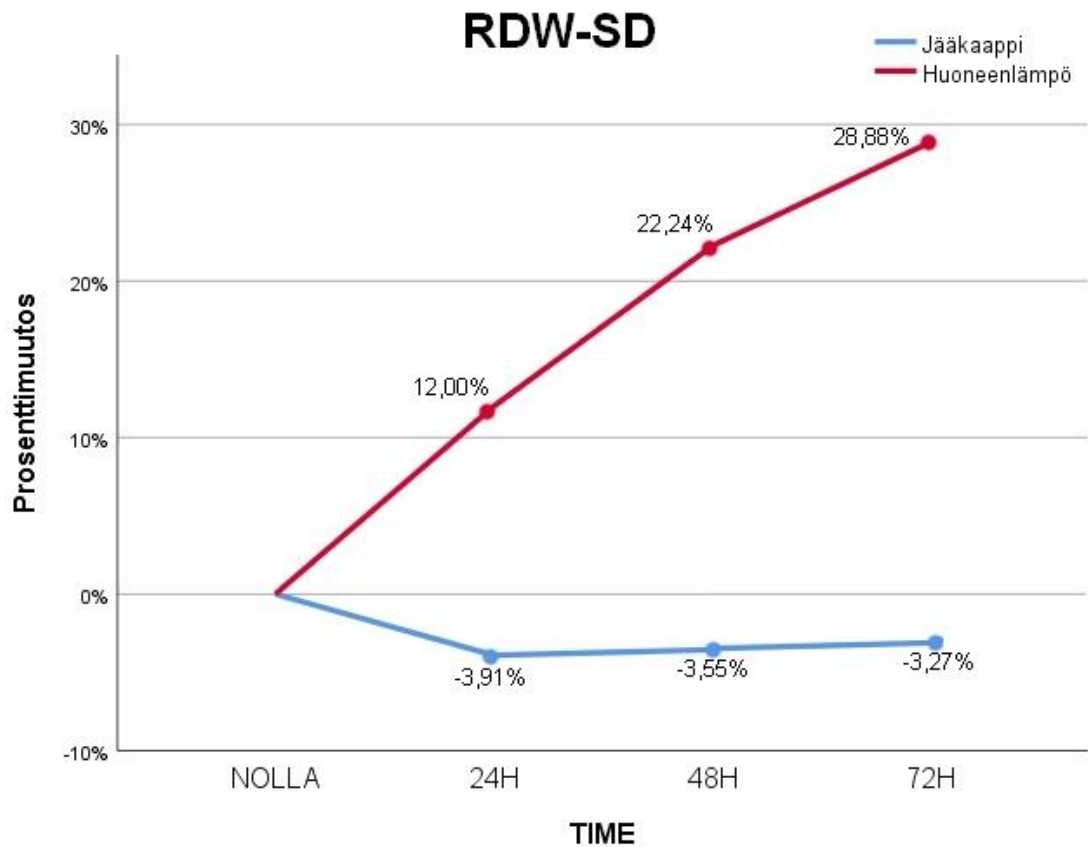
TAULUKKO 5: Trombosyttimäärien pienimmät ja suurimmat muutosprosentit itseisarvoista sekä PLT että PLT-O kanavalta.

	24 tuntia		48 tuntia		72 tuntia	
	min	max	min	max	min	max
jääkaappi PLT	0,42%	9,21%	1,10%	9,52%	0,58%	9,52%
jääkaappi PLT-O	1,60%	12,84%	1,66%	15,32%	2,34%	13,76%
huoneenlämpö PLT	0,00%	6,37%	0,00%	9,96%	0,00%	13,41%
huoneenlämpö PLT-O	0,00%	10,63%	0,55%	10,63%	0,33%	16,52%

Kuvaajassa 4 on tarkasteltu trombosyttien määrän muutosta PLT-kanavalta. PLT-O kanavan tulokset on otettu mukaan, koska se voi olla luotettavampi kuin PLT-kanavalta saatu tulos. PLT-O kanavan mittaustuloksien muutosta on esitelty kuvaajassa 5.

PLT-kanavalta näyttää, että trombosytit säilyvät huoneenlämmössä kohtuullisen hyvin, ja jääkaapissakin muutosta tapahtuu kohtuullisesti. Optiselta kanavalta nähdään selvemmin trombosyttien määrän laskevan, enemmän jääkaapissa kuin huoneenlämmössä. Havaitut muutokset trombosyyteissä eivät kuitenkaan ole määrällisesti merkittäviä.

Trombosyttien on aiemmissa tutkimuksissa havaittu säilyvän paremmin huoneenlämmössä. Syynä voi olla trombosyttien kasaantuminen, Sysmex XE-5000 antoi viimeisillä analysointikerroilla huomattavasti useampia liputuksia trombosyttikasoista. Trombosyttikasojen muodostumista voi edesauttaa EDTA antikoagulanttina, ja myös jääkaappilämpötilassa säilyttämisen on havaittu aktivoivan trombosyyttejä. (Fritsma 2012b: 739-741, Imerin ym. 2008)



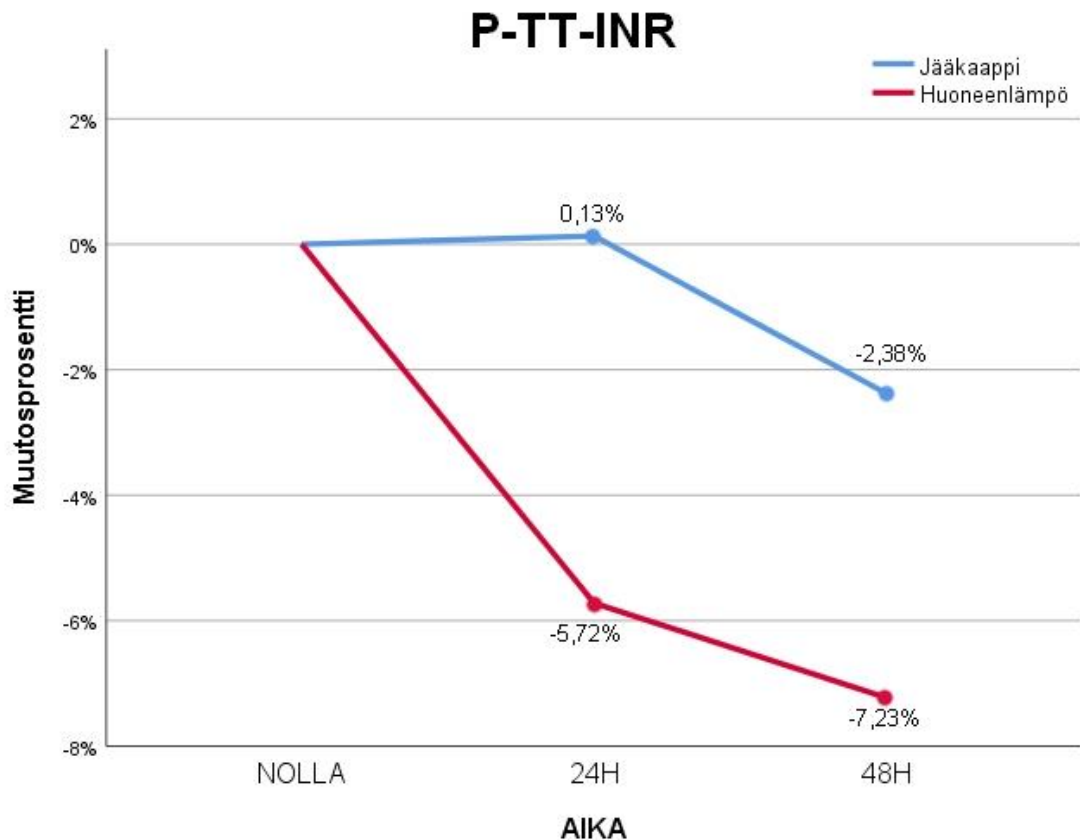
KUVAAJA 6. RDW-SD:n muutos.

TAULUKKO 6: RDW-SD:n pienimmät ja suurimmat muutosprosentit itseisarvoista.

	24 tuntia		48 tuntia		72 tuntia	
	min	max	min	max	min	max
jääkaappi	2,10%	5,50%	1,77%	5,70%	1,48%	5,34%
huoneenlämpö	7,64%	16,81%	12,62%	31,19%	15,21%	37,36%

RDW-SD kuvaa vaihtelua punasolujen koossa tai tilavuudessa. Kuvaajasta 6 nähdään, että vaihtelu lisääntyy huomattavasti kun näytettä säilytetään huoneenlämmössä. Vaikka punasolujen määrä säilyy stabiilina, RDW-SD antaa kuitenkin vahvasti viitettä siihen, että näytteessä tapahtuu erytrosyyttien turpoamista kun sitä säilytetään huoneenlämmössä. Jääkaapissa säilyttäminen vähentää muutosta merkittävästi.

7.2 Hyytymistutkimukset



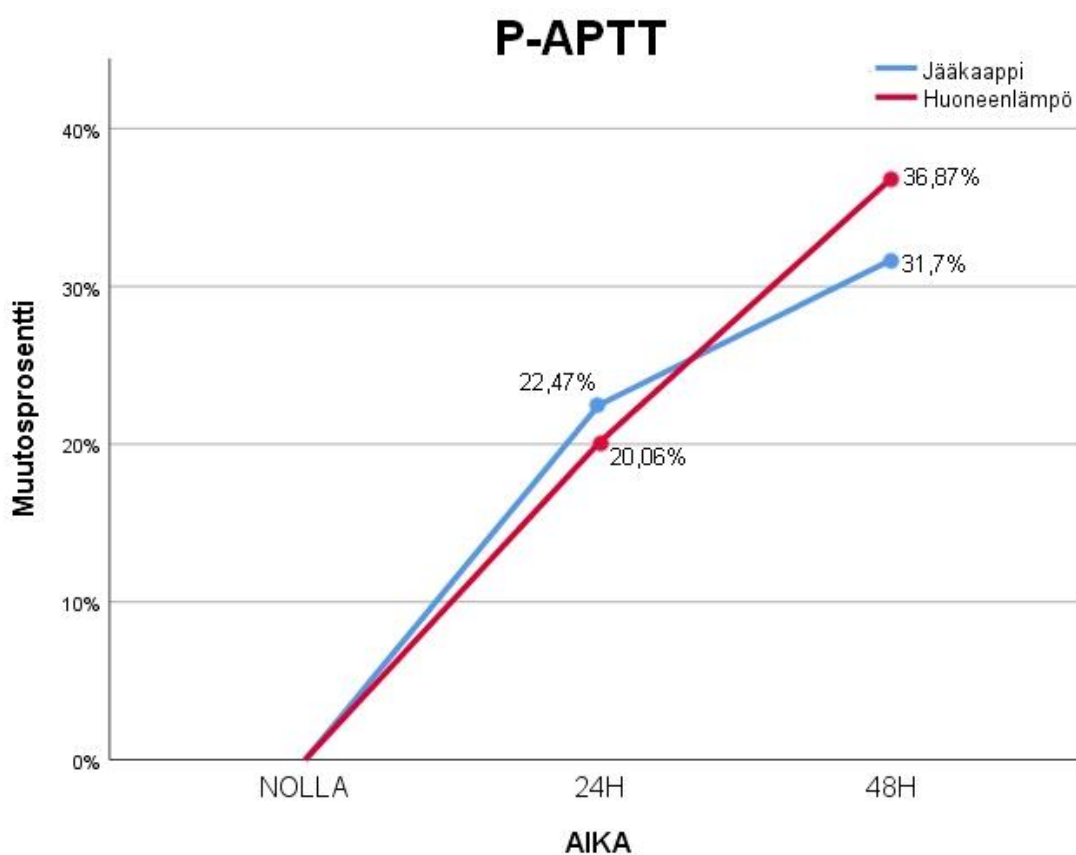
KUVAAJA 7: P-TT-INR:n muutos

TAULUKKO 7: P-TT-INR:n pienimmät ja suurimmat muutosprosentit itseisarvoista, sekä absoluuttinen keskiarvo.

	24 tuntia			48 tuntia		
	min	max	keskiarvo	min	max	keskiarvo
jääkaappi	0,00%	33,46%	4,95%	0,49%	37,17%	7,74%
huoneenlämpö	1,02%	14,75%	6,34%	1,53%	14,97%	7,82%

Kuvaajasta 7 näyttää siltä, että INR-näytteet säilyisivät hieman luotettavammin jääkaapissa kuin huoneenlämmössä. Jääkaappisäilytyksessä osa tuloksista nousi ja osa laski, kun taas huoneenlämpösäilytyksessä lähes kaikkien näytteiden tulos laski. Jos jätetään huomiotta oliko muutos nousevaa vai laskevaa, huoneenlämmössä ja jääkaapissa olleiden näytteiden muutosprosentti ovat keskiarvoisesti hyvin samankaltaiset, mikä näkyy taulukossa 7. Muutokset eivät ole määrällisesti merkittävän suuria.

Jääkaappisäilytyksessä näytteet käyttäytyivät hieman arvaamattomammin. Yksi näyte muuttui jo yhden vuorokauden jälkeen -33,46%, mutta tällaista muutosta ei tapahtunut sen huoneenlämmössä säilytetyssä vastinputkessa. Näin pienen näyteaineiston perusteella ei voi arvioida, onko kyseessä ilmiö, joka voi tapahtua säilytettäessä INR-näytteitä jääkaapissa, vai onko kyseisessä näytteessä ollut ongelma. Jos kyseinen näyte suljetaan pois otoksesta, keskiarvot eivät muutu merkittävästi, mutta jääkaappisäilytyksessä suurin muutos on 24 tunnin kohdalla 7,87% ja 48 tunnin kohdalla 10,67%.



KUVAAJA 8: P-APTT:n muutos.

TAULUKKO 8: P-APTT:n pienimmät ja suurimmat muutosprosentit

	24 tuntia		48 tuntia	
	min	max	min	max
jääkaappi	12,75%	31,31%	23,52%	40,23%
huoneenlämpö	8,88%	30,68%	19,89%	50,70%

Kuvaajasta 8 voidaan huomata, että APTT:ssa tapahtuu yhtä lailla muutosta sekä huoneenlämmössä että jääkaapissa säilytettäessä. Taulukosta 8 on myös syytä huomata erityisesti säilytyksissä havaitut maksimimuutokset, jotka ovat huomattavan suuria. APTT:n heikko säilyvyys on todettu myös aiemmissa tutkimuksissa, joissa sitä yleensä mitataan tiettyjen tuntien välein, vuorokauden ollessa viimeinen mittauspiste. (Odozo ym. 2012, Adcock D. ym. 1998, Rao L.V. ym. 2000.)

7.3 Tuloksien merkitys näytteiden kuljetukseen

Fimlab Laboratoriot Oy:n pisimmät reittikuljetukset ovat Jyväskylästä ja Virroilta tulevat kuljetukset. Niissä on mitattu vuonna 2017 vaihtelevia lämpötilatuloksia -0,1 celciusasteesta 30,9 celciusasteeseen. Lämpötilanseurantalaite ei kuitenkaan mittaa suoraan näytteen lämpötilaa, vaan kuljetuskopan sisäpinnalta. Kuljetus on myös perillä saman päivän aikana. Opinnäytetyön tulokset viittaavat siihen, että PVK-näyte muuttuu jo vuorokauden säilytyksessä enemmän huoneenlämmössä, mutta useat Fimlabin reittikuljetukset ovat perillä lyhyemmässä ajassa. PVK-näytteitä tulee myös reittikuljetuksien ulkopuolelta, ja tällöin säilytysajat voivat olla pidempiä. (Fimlab Laboratoriot Oy mittausraportit.)

Huomiota tulee kiinnittää PVK-näytteisiin, jotka eivät ole perillä samana päivänä kuin näytteenotto on tapahtunut. Kaikki parametrit eivät enää ole täysin luotettavia 24 tunnin jälkeen, jos näyte on säilytetty huoneenlämmössä. Jos näyte on perillä vasta seuraavana päivänä tai myöhemmin, olisi se ehdottomasti pakattava oikeanlaisiin säilytysolosuhteisiin jääkaappilämpötilaan. Fimlabille saapuu välillä PVK-näytteitä, joiden mukana tulee saatekirje siitä, että näyte on säilytetty huoneenlämmössä, ja tällöin tulisi tarkistaa näytteenottoaika ja tulosta vastatessa ottaa huomioon näytteen väärä säilytys.

P-TT-INR -näytteissä tapahtuu muutosta kahden vuorokauden säilytyksessä, mutta edes 14 prosentin muutos ei INR-näytteessä ole kliinisesti merkittävä. Jääkaappilämpötilassa säilyttämisen on aiemmin todettu saattavan aktivoida tiettyjä hyytymistekijöitä ja trombosyyttejä. Toisaalta INR:in säilyvyyttä tarkastelevissa tutkimuksissa on myös todettu sen säilyvän sekä huoneenlämmössä että jääkaapissa 24 tuntia stabiilina. Tätä tukevat myös tästä opinnäytetyöstä saadut tulokset, jolloin voidaan miettiä, onko aihetta muuttaa erotellun plasman säilytysohjetta INR-tutkimuksen osalta. Mikäli halutaan taata,

että INR-näytteet säilytetään huoneenlämmössä myös kuljetuksen aikana, tulee pakkaukseen kiinnittää huomiota talvikuukausina. Fimlabin reittikuljetuksissa on talvikuukausina havaittu nollaa lähestyviä lämpötiloja kuljetuskopan päältä mitattuna. (Fimlab-ohjekirja 2015, Adcock D. ym. 1998, Rao L.V. ym. 2000, Fimlab Laboratoriot Oy mittausraportit.)

Tässä opinnäytetyössä hyytymisnäytteet on säilytetty plasmana, mutta on huomioitava, että Fimlabin reittikuljetuksissa samana päivänä lähtevät INR-näytteet tulevat kuljetuksissa pääosin kokoverenä, eivät eroteltuna plasmana, joten tästä opinnäytetyöstä saatuja tuloksia ei voi soveltaa Fimlabin reittikuljetuksiin. Plasmaksi eroteltuja näytteitä tulee lähinnä muilta kuin Fimlabin toimipisteiltä tai kun kuljetus viivästyy. Tämän opinnäytetyön tulokset pätevät näihin näytteisiin. (Fimlab-ohjekirja 2015, Valanne 2018.)

APTT-näytteitä ei tulisi säilyttää vuorokautta jääkaapissa tai huoneenlämmössä, ja sen heikko säilyvyys on todettu myös aiemmissa tutkimuksissa. Fimlabin ohjekirja neuvoo pakastamaan erotellun plasman tarvittaessa. Fimlabille ei tule APTT-näytteitä kuljetuksina suuria määriä. (Fimlab-ohjekirja. 2016b, Adcock D. ym. 1998, Rao L.V. ym. 2000)

Fimlabin yleisen näytteiden pakkausohjeistuksen mukaan seerumi- ja plasmanäytteet tulisi erotella, mikäli ne eivät ole analysoivassa laboratorioissa viimeistään 4 tunnin päästä näytteenotosta, mutta INR-näytteen ohjeessa sen sanotaan säilyvän kokoverenä vuorokauden ajan. Tätä ohjetta noudatetaan Fimlabin reittikuljetuksissa. Useassa tutkimuksessa on todettu INR-tuloksen säilyvän kokoveressä stabiilina vuorokauden ajan sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa, mutta tutkimusta on tehty hieman suppeammin ja tutkimuksissa on käytetty lyhyempiä säilytysaikoja kuin plasman säilyvyyttä tutkittaessa. Tämän opinnäytetyön tulokset eivät ole sovellettavissa INR-tuloksen säilyvyyteen kokoveressä. (Fimlab-ohjekirja 2015. Oddoze ym. 2012, Adcock ym. 1998, Christensen ym. 2009, Toulon ym. 2017)

POHDINTA

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tarkastella, tapahtuuko PVK-, INR- ja APTT-näytteissä muutosta erilaisissa säilytyslämpötiloissa eri säilytysaikoina, sekä onko huoneenlämmössä ja jääkaapissa säilyttämisen välillä eroavaisuuksia. Tavoitteena oli tuottaa tietoa, joka olisi verrattavissa Fimlab Laboratoriot Oy:lle tulevissa kuljetuksissa havaittuihin lämpötiloihin ja kuljetusaikoihin. Säilytyslämpötiloiksi rajattiin jääkaappilämpötila ja huoneenlämpö, mutta Fimlabin reittikuljetuksilla on myös havaittu näiden ulkopuolelle jääviä lämpötiloja.

Alkuperäinen aihe keskittyi kuljetusajan ja -lämpötilan vaikutuksiin, mutta kuljetuksen aikaisten muiden muuttujien minimoimiseksi näytteitä säilytettiin laboratoriossa, ilman varsinaista kuljetusta. Tämän vuoksi opinnäytetyön sisältö päätyi käsittelemään yleisesti säilytyksen vaikutuksia, mihin kuljetuksen aikainen säilytys oleellisesti kuuluu. Alkuperäisessä aiheessa kuljetuksesta puhuttaessa viitattiin Fimlabin reittikuljetuksiin, mutta opinnäytetyöhön päädyttiin ottamaan pidempiä säilytysaikoja kuin Fimlabin reittikuljetuksilla esiintyy. Hyytymisnäytteet myös säilytettiin eroteltuna plasmana, vaikka Fimlabin reittikuljetuksissa ne kuljetetaan kokoverenä. Näiden seikkojen myötä opinnäytetyön tutkimusasetelma vastaa enemmän kuljetusolosuhteita Fimlabin reittikuljetuksien ulkopuolelta, kun näytteen kuljettaa esimerkiksi posti tai kuriiri.

Opinnäytetyön luotettavuutta parannettiin suorittamalla säilytys keskuslaboratoriossa, jolloin näytteet eivät altistuneet varsinaiselle kuljetukselle. Luotettavuutta lisäsi myös se, että näytteet analysoitiin aina samaan aikaan päivästä samalla laitteella, ja laboratorion työntekijät suorittivat laitteiden huollot ja kontrollit asianmukaisesti. Luotettavuutta heikentää pieni otoskoko, jonka vuoksi opinnäytetyöstä ei voi tehdä yleistettyjä päätelmiä.

Näytteet valittiin tutkimukseen ennaltamääritettyjen ehtojen mukaisesti, eli ne oli jo analysoitu kertaalleen ja niistä oli annettu potilasvastaukset. Valituksi tultuaan näytteille annettiin juokseva numero, jonka jälkeen niitä ei enää käsitelty potilaan henkilötiedoilla. Myös mitään tietoja alkuperäisestä näytteenottoajasta tai -paikasta ei säilytetty, eikä ensimmäisen analysointikerran tuottamaa potilasvastausta enää sen jälkeen kun nollahetken oli katsottu olevan samankaltainen sen kanssa. Potilailta ei tarvinnut kysyä

erillistä lupaa näytteen käyttämiseen tutkimuksessa, sillä potilaasta otettiin tutkimukseen käytettävä verinäyte hänen omaa hoitoaan varten, ja näytteitä käytettiin Fimlab Laboratoriot Oy:n omaan laboratoriotoininnan kehittämiseen.

Opinnäytetyössä käytettävät otokset ovat hyvin pieniä, eikä niistä voi tehdä merkittäviä päätelmiä. Tulokset kuitenkin tukevat aiempaa tutkittua tietoa PVK-parametrien ja APTT:n osalta. INR-näytteiden tulokset tukevat aiempaa tutkittua tietoa siltä osin, että näytteet säilyvät hyvin sekä jääkaapissa että huoneenlämmössä, mutta mahdollisista jääkaappisäilytyksen haittavaikutuksista ei tämän työn perusteella voida tehdä päätelmiä. Tulokset kuitenkin antavat aiheutta INR-näytteiden jääkaappisäilytyksen lisätarkastelulle.

Aiempien tutkimuksien perusteella odotin, että PVK-näytteissä merkittäviä muutoksia ilmenisi MCV:ssä, hematokriitissä, MCHC:ssä sekä mahdollisesti trombosyyteissä. INR-näytteiden odotin säilyvän hyvin ainakin huoneenlämmössä. Jääkaappisäilytyksestä tieto oli ristiriitaisempaa: kirjallisuudessa ja useissa ohjeissa jääkaappisäilytys kielletään, mutta useissa tutkimuksissa INR-näytteet säilyivät yhtä hyvin myös jääkaappilämpötilassa. APTT:n odotin olevan herkkä muutoksille: useissa sitä tarkastelevissa tutkimuksissa sen on todettu muuttuvan alle vuorokaudessa, ja tässä opinnäytetyössä ensimmäinen mittaus tehtiin vasta 24 tunnin säilytyksen jälkeen.

Opinnäytetyöprosessin tuottamat tulokset vastaavat hyvin paljolti aiemmin saatuja tutkimustuloksia. PVK-näytteissä huomattavaa muutosta tapahtui huoneenlämmössä säilytettyjen näytteiden MCV:ssä, hematokriitissä, MCHC:ssä sekä RDW-SD:ssä. Jääkaappisäilytyksessä olleissa näytteissä nämä muutokset olivat merkittävästi vähäisempiä. Valko- ja punasolujen määrä, hemoglobiini sekä MCH pysyivät stabiileina 72 tunnin säilytyksessä sekä huoneenlämmössä että jääkaapissa. RDW-SD:n muutokset viittavat kuitenkin siihen, että vaikka punasolujen määrä pysyy ennallaan, huoneenlämmössä ne turpoavat tai jopa hajoavat. Valkosolujen määrä on pysynyt stabiilina, mutta aiempien tutkimuksien mukaan niissä tapahtuu huoneenlämmössä muutoksia, jotka estävät esimerkiksi täydellisessä verenkuvassa tehtävän erittelylaskennan. Ainoastaan trombosyytit näyttäisivät säilyvän hieman paremmin huoneenlämmössä kuin jääkaapissa, mikä on todettu myös aiemmissa tutkimuksissa. Opinnäytetyön tulokset tukevat väitettä, että kaikki PVK:n parametrit eivät säily huoneenlämmössä yli 24 tuntia analysointikelpoisina, ja jääkaappisäilytyksellä

muutokset pystytään minimoimaan tehokkaasti. (Imeri ym. 2008, de Baca ym. 2005, Oddoze ym. 2012)

Hyytymistutkimuksista INR-tulos on luotettava 48 tunnin säilytyksen jälkeen. Opinnäytetyössä yhdessä näytteessä havaittiin poikkeavan suurta muutosta jääkaappilämpötilassa, mutta otoksen ollessa pieni ei voida ottaa kantaa siihen, onko kyseessä ilmiö hyytymisjärjestelmän aktivoitumisesta jääkaappisäilytyksen seurauksena, vai yksittäisen näytteen kohdalla tapahtunut ongelma. Useissa tutkimuksissa INR-näytteen säilyvyys on ollut hyvä sekä huoneenlämmössä että jääkaappilämpötilassa, mutta toisaalta kylmän on todettu aktivoivan joitakin hyytymistekijöitä ja trombosyyttejä. (Odoze ym. 2012, Adcock D. ym. 1998, Rao L.V. ym. 2000)

Fimlab Laboratoriot Oy voi hyödyntää opinnäytetyöstä saatua informaatiota panostamalla etenkin PVK-näytteiden oikeanlaiseen säilytykseen kuljetuksissa. Kylmäkuljetus poistaa vaikutukset, joita pitkittynyt säilytys huoneenlämmössä näytteeseen aiheuttaa. INR-näytteet kestävät melko hyvin erilaisia kuljetusolosuhteita eroteltuna plasmana. On huomattava, että eroteltuna plasmana näytteitä tulee Fimlabille lähinnä muualta kuin Fimlabin omilta toimipisteiltä, ja Fimlabin omien toimipisteiden välillä INR-näytteet kuljetetaan kokoverenä. Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu INR-tuloksen säilyvän myös kokoverinäytteessä stabiilina vuorokauden ajan, mutta tutkimustietoa oli suppeammin saatavilla kuin plasman säilytyksestä. APTT-näytteitä Fimlab saa kuljetuksina vain pieniä määriä, mutta on selvää, että vuorokaudessa näyte ehtii muuttua merkittävästi, jos se on säilytetty huoneenlämmössä tai jääkaapissa.

Opinnäytetyöprosessin alussa perehdyttiin aiheita käsittelevään kirjallisuuteen ja aiempiin tutkimuksiin. Lähteinä käytettiin mahdollisimman monipuolisesti sekä ulkomaalaista että suomalaista aineistoa, mutta suurin osa varsinaisesta hematologian kirjallisuudesta ja tutkimuksesta oli englanninkielistä. Tilastollisia menetelmiä laboratorioprosessia käsittelevissä kappaleissa käytettiin enemmän myös suomalaista kirjallisuutta. Näiden lisäksi hyödynnettiin Fimlabin ohjekirjaa, reittikuljetuksien seurantajärjestelmää ja muuta laboratorion omaa materiaalia.

Opinnäytetyö tehtiin yhteistyössä Fimlab Laboratoriot Oy:n kanssa. Yhteyshenkilönä toimi kemisti Antti Valanne, ja analytiikan yhteyshenkilöinä toimivat hyytymistutkimuksissa Sirpa Pekkonen ja perusveren kuvan tutkimuksessa Ilkka

Kaakkolahti. Yhteistyö Fimlab Laboratoriot Oy:n kanssa oli mielekästä, ja oma harjoittelujaksoni siellä mahdollisti myös kokeellisen osuuden suorittamisen itse. Toisaalta tästä seurasi se, että harjoittelujakson ohella oli vain tiettyjä aikoja, jolloin pystyin näytteitä analysoimaan, ja otoskokoa olisi voinut mahdollisesti suurentaa jos kokeellista osuutta olisi myös delekoinut laboratorion työntekijöille tai jakanut pidemmälle aikavälille. Aihe oli kuitenkin suhteellisen laaja yhdelle tekijälle jo valmiiksi, sillä vaikka perusveren kuvalla ja hyytymistutkimuksilla tutkitaan hematologisia tiloja, niillä ei menetelmällisesti ole paljoa yhteistä.

Opinnäytetyöprosessi on opettanut paljon suunnitelmallisuudesta, aiheen rajauksesta, tiedonhausta, ongelmanratkaisusta sekä tilastollisista menetelmistä. Haasteellisinta oli aiheen rajaus, sillä useissa opinnäytetöissä on keskitytty esimerkiksi vain INR- tai PVK-tutkimukseen, jolloin on perehdytty paljon siihen liittyviin menetelmiin ja kehon sisäisiin toimintoihin. Työhön, joka käsittelee paria toisistaan hieman erillään olevaa aihetta, ei ole mielekästä sisällyttää ihan yhtä paljon tietoa, joten rajausta yritettiin tehdä enemmän preanalytiikkaan painottuvaksi. Tällöin perusveren kuvan parametrit ja hyytymisjärjestelmä käydään läpi vain lyhyesti. Toinen haaste oli tilastollinen analysointi, jota ei koulutusohjelmassa ole käyty kovin perusteellisesti läpi. Sen opettelussa maltillisemmasta otoskoosta oli hyötyä.

Mahdollisia jatkotutkimusaiheita voisi olla esimerkiksi INR-näytteiden säilyvyyden lisätarkastelu. Säilytysajan pidentämisellä voitaisiin tarkkailla, säilyykö näyte jos se on otettu esimerkiksi perjantaina ja lähetetään vasta maanantaina. Samoin jääkaapissa ja huoneenlämmössä säilyttämisen eroja voisi selvittää lisää, sillä useat tutkimukset ovat todenneet näytteiden säilyvän yhtä hyvin molemmissa lämpötiloissa, mutta suosituksissa on yhä huoneenlämmössä säilyttäminen. Tässä opinnäytetyössä ei myöskään tarkasteltu säilyvyyttä kokoverenä, jollaisena suurin osa Fimlabin reittikuljetuksien hyytymisnäytteistä kuljetetaan, joten eri lämpötilojen ja aikojen vaikutuksia tällaiseen säilytystapaan voisi olla aiheellista tutkia lisää. Fimlabin kuljetusreiteiltä voisi ottaa mukaan myös erilaisia lämpötiloja, esimerkiksi näytteiden säilyvyys 30:ssa tai 0:ssa celsiusasteessa. Useissa reittikuljetuksissa esiintyy myös lämpötilojen vaihtelua, joten voisi olla mielekästä tutkia, vaikuttaako muuten jääkaappilämpötilassa säilytettyyn PVK-näytteeseen se, jos lämpötila käy parin tunnin ajan huomattavasti korkeammalla.

LÄHTEET

Abcam.com. Introduction to flow cytometry. Figure 1. Overview of the flow cytometer. Viitattu 25.8.2018. <https://www.abcam.com/protocols/introduction-to-flow-cytometry>

Adcock D., Kressin D. & Marlar R.A. 1998 The effect of time and temperature variables on routine coagulation tests. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 9: 463–470.

Analyzer channels. Sysmex-nettisivut. Viitattu 21.4.2018 <https://www.sysmex-europe.com/academy/clinic-laboratory/analyser-channels.html>

Awad, M.A., Selim T.E. & Al-Sabbagh F.A. 2004 Influence of storage time and temperature on international normalized ratio (INR) levels and plasma activities of vitamin K dependent clotting factors. *Haematology* 9, 333–337.

Baskin, L.; Valerian, D.; Chin, A.; Abdullah, A. & Naugler, C. 2013. Effect of patient preparation, specimen collection, anticoagulants, and preservatives on laboratory test results. Teoksessa Dasgupta, Amitava & Sepulveda, Jorge L. *Accurate results in the clinical laboratory: a guide to error detection and correction*. Elsevier.

Blann, Andrew D. & Holtom, Pam. 2010. *The physiology of the red blood cell*. Teoksessa: Moore, Gary; Knight, Gavin & Blann, Andrew. *Haematology*. New York: Oxford university press.

Blann, Andrew D. & Moore, Gary W. 2010. *Major haematology parameters and basic techniques*. Teoksessa: Moore, Gary; Knight, Gavin & Blann, Andrew. *Haematology*. New York: Oxford university press.

Carraro P. & Plebani M. 2007. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem* 2007;53(7):1338-42.

Conn. D.; Karsan A1.; Maclaren I.; Wadsworth L. 1993. An evaluation of hemoglobin determination using sodium lauryl sulfate. *American journal of clinical pathology*, 08/1993 vol 100:2, 123-126.

Czader, M. 2007. *Leukocyte Disorders. Flow Cytometric Analysis in Diagnostic Hematologic Disorders*. Teoksessa Doig, K., Fritsma, G. & Rodak, B. *Hematology: Clinical Principles and Applications*. Kiina: Saunders Elsevier.

Christensen, T. D.; Jensen, C.; Larsen, T. B.; Maegaard M.; Christiansen, K.; Sørensen, B. 2009. International Normalized Ratio (INR), coagulation factor activities and calibrated automated thrombin generation – influence of 24 h storage at ambient temperature. *International Journal of Laboratory Hematology* 32 (2).

de Baca, M., Gulati, G., Kocher, W. & Schwarting, R. 2005. Effects of Storage of Blood at Room Temperature on Hematologic Parameters Measured on Sysmex XE-2100. *LabMedicine* vol 37 nro 1, 28-36

Diagnostica Stago. 2007. *STA-R Evolution® Reference Manual*.

Eclinpath.com. Methods of clot detection. Viitattu 25.8.2018.
<http://www.eclinpath.com/hemostasis/tests/screening-coagulation-assays/clot-detection-method/>

Eskelinen, Seija. 2016. Perusverenkuva (B-PVKT, PVK+T). Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Duodecim Terveyskirjasto. Kustannus Oy Duodecim. Luettu 23.5.2018
http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03030

Fimea & Kela. 2017. Suomen lääketilasto 2016. Finnish Statistics on medicines 2016. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos. Helsinki 2017.

Fimlab Laboratoriot Oy. Yritys. Luettu 6.6.2018.
https://www.fimlab.fi/sivu.tmpl?sivu_id=138

Fimlab Laboratoriot Oy mittausraportit. Virrat 1.1.-31.12.2017, KSKS 1.1.-31.12.2017. Fimlabin reittikuljetuksien lämpötilavalvontajärjestelmä.

Fimlab-ohjekirja. 2017. Perusverenkuva ja trombosyytit. Luettu 19.10.2017
https://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=5935;id=16783

Fimlab-ohjekirja. 2016a. Tromboplastiiniaika. Luettu 19.10.2017
https://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6660;id=15546

Fimlab-ohjekirja. 2016b. Tromboplastiiniaika, aktivoitu, osittainen. Luettu 19.10.2017
https://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6658;id=15442

Fimlab-ohjekirja. 2015. Tromboplastiiniaika, INR-tulostus. Luettu 16.5.2018
https://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6659;id=13190

Fimlab-ohjekirja. 2012. Täydellinen verenkuva. Luettu 19.10.2017
https://www.fimlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=194;setid=6032;id=8412

Fritsma, George A. 2012a. An Overview of Clinical Laboratory Hematology
 Teoksessa: Fritsma, G.; Rodak, B.; Keohane, E. Hematology: Clinical Principles and Applications. Kiina: Saunders Elsevier

Fritsma, George A. 2012b. Laboratory Evaluation of Hemostasis. Teoksessa: Fritsma, G.; Rodak, B.; Keohane, E. Hematology: Clinical Principles and Applications. Kiina: Saunders Elsevier

Fritsma, Margaret G. & Fritsma, George A. 2012. Normal hemostasis and coagulation. Teoksessa: Fritsma, G.; Rodak, B.; Keohane, E. Hematology: Clinical Principles and Applications. Kiina: Saunders Elsevier

Froom P., Abramova D., Bar-El M. & Barak M. 2001. Reliability of delayed prothrombin time INR determinations in a central laboratory using off-site blood sampling. Clinical and Laboratory Haematology 23, 189–192.

Goossens, W.; Van Duppen, V. & Verwilghen, R.L. 1991. K₂- or K₃-EDTA: the anticoagulant of choice in routine haematology? Clinical and Laboratory Hematology vol 13 (3), 291-295.

Greiner Bio-One International GmbH. Comparison of VACUETTE® K₂EDTA and VACUETTE® K₃EDTA Tubes. Viitattu 25.5.2018. Saatavilla http://www.gbo.com/en_INT/know-how-services/download-center.html

Gulati, G., Hyland, L., Kocher, W. & Schwarting, R. 2003. Changes in automated complete blood cell count and differential leukocyte count results induced by storage of blood at room temperature. Archives of Pathology & Laboratory Medicine vol 126, 336-342

Heikkilä, Tarja. 2014. Tilastollinen tutkimus. Helsinki: Edita Publishin Oy.

Iveskero, Sorella. 2016. Virtaussytometrian perusteet. Huslab. 11.2.2016. Viitattu 19.4.2018. <http://docplayer.fi/18746342-Virtaussytometrian-perusteet.html>

Imeri, F., Herklotz, R., Risch, L., Arbetsleitner, C., Zerlauth, M., Risch, G. & Huber, A. 2008. Stability of hematological analytes depends on the hematology analyser used: a stability study with Bayer Advia 120, Beckman Coulter LH 750 and Sysmex XE 2100. Clinica Chimica Acta International Journal of Clinical Chemistry and Diagnostic Laboratory Medicine vol 397: 1-2, 68-71

International Sensitivity Index [ISI] & The International Normalised Ratio [INR]. Practical-haemostasis.com. A practical guide to laboratory haemostasis. Luettu 16.5.2018. http://www.practical-haemostasis.com/Miscellaneous/Miscellaneous%20Tests/isi_and_inr.html

Joutsu-Korhonen, Lotta. 2015a. Hyytymisjärjestelmän tutkimukset. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit. 2015. Kustannus Oy Duodecim.

Joutsu-Korhonen, Lotta. 2015b. Hyytymistutkimusten preanalytiikan erityispiirteitä. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit. 2015. Kustannus Oy Duodecim.

Joutsu-Korhonen, Lotta. 2015c. Hyytymistutkimusten analytiikan erityispiirteitä. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim.

Koistinen, Pirjo & Siitonen, Timo. 2015. Verisolujen tuotanto ja sen säätely. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim.

Lassila, Riitta. 2015a. Hyytymisjärjestelmä. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim.

Lassila, Riitta. 2015b. Veren hyytyminen – verihiutaleiden, hyytymisjärjestelmän ja fibrinolyysin yhteistoiminta. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim.

Lassila, Riitta. 2015c. Fibrinolyysi ja sen säätely. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit. Kustannus Oy Duodecim.

Liikanen, Eeva. 2009. Kliininen laboratoriotiede. Helsinki: Palmenia.

Lippi, G.; Salvagno, G.L.; Solero, G.P.; Franchini, M.; Guidi, G.C.. 2005. Stability of blood cell counts, hematologic parameters and reticulo-cytes indexes on the Advia A120 hematologic analyzer. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 146 (6).

Longbach, S. A.; Chapman, D. H.; Miers, M. K. 2012. Automated cell counting instrumentation and point of care testing. Teoksessa: Fritsma, G.; Rodak, B.; Keohane, E. *Hematology: Clinical Principles and Applications*. Kiina: Saunders Elsevier

McGlasson, David L. 2012. Coagulation Instrumentation. Teoksessa: Fritsma, G.; Rodak, B.; Keohane, E. *Hematology: Clinical Principles and Applications*. Kiina: Saunders Elsevier.

McNamara, Christopher. 2017. Collection and handling of blood. Teoksessa Bain, B.J.; Bates, I.; Laffan, M. A. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. Elsevier.

Matikainen, A-M., Miettinen, M. & Wasström, K. 2016. Näytteenottajan käsikirja. Helsinki: Edita Prima Oy

Measurement technologies. Sysmex-nettisivut. Viitattu 21.4.2018 <https://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/measurement-technologies.html>

Moore, Gary W. 2010. Normal haemostasis. Teoksessa: Moore, Gary; Knight, Gavin & Blann, Andrew. *Haematology*. New York: Oxford university press.

Nguyen, Andy & Wahed, Amer. 2013. Sources of errors in hematology and coagulation testing. Teoksessa Dasgupta, Amitava & Sepulveda, Jorge L. *Accurate results in the clinical laboratory: a guide to error detection and correction*. Elsevier.

Oddoze, Christiane; Lombard, Elise; Portugal, Henri. 2012. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clinical Biochemistry* 45 (6).

Oncohemakey.com. Automated Cell counting instrumentation. Figure 39-1. Coulter principle of cell counting. Viitattu 25.8.2018. <https://oncohemakey.com/automated-cell-counting-instrumentation/>

Papp, Enikő. N.d. Laboratory Diagnosis in hematology. Dia-esitys. Department Of Laboratory Medicine. Semmelweis University. Luettu 22.4.2018

Penttilä, Ilkka. 2004. Kliiniset laboratoriotutkimukset. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö.

Phillips, J., Coiner, J., Smith, E., Becker, D. & Leongs, J. 1998. Performance of K2EDTA- vs. K3EDTA-collected blood specimens on various hematology analyzers. *Laboratory Hematology* vol 4, 17-20.

Puhakka, Jaana. (toim.) 2011. Antikoagulaatiohoidon käsikirja. Terveystieteiden ja hyvinvoinnin laitos. Tampere: Juvenes Print – Tampereen yliopistopaino Oy.

Rao L.V., Okorodudu A.O., Petersen J.R. & Elghetany M.T. 2000. Stability of prothrombin time and activated partial thromboplastin time tests under different storage conditions. *Clinica Chimica Acta* 300, 13–21.

Rontu, Riikka. 2015. Stago Sta-R Evolution hyytymislaite. Laiteohje. Fimlab Laboratoriot Oy.

Rontu, Riikka. 2014. Sysmex XE-5000 laiteohje (Tre). Fimlab Laboratoriot Oy.

Rontu, Riikka. 2016a. Tromboplastiiniaika, aktivoitu partiaalinen. Työohje. Fimlab Laboratoriot Oy.

Rontu, Riikka. 2016b. Tromboplastiiniaika, TT ja INR. Työohje. Fimlab Laboratoriot Oy.

Savolainen, Eeva-Riitta; Tienhaara, Anri. 2015. Hematologiset laboratoriotutkimukset. Teoksessa: Porkka, Kimmo; Lassila, Riitta; Remes, Kari; Savolainen, Eeva-Riitta. Veritaudit.. Kustannus Oy Duodecim.

Sepulveda, Jorge. 2013. Variation, errors, and quality in the clinical laboratory. Teoksessa Dasgupta, Amitava & Sepulveda, Jorge L. *Accurate results in the clinical laboratory: a guide to error detection and correction*. Elsevier.

Slideshare.net. Xt 2000i cell counter autoanalyser. Slides 51-53. SLS-Hemoglobiin. Viitattu 25.8.2018. <https://www.slideshare.net/babu3151/xt-2000i-cell-counter-autoanalyser>

Sysmex-brochure. 2011. XE-5000™ Automated Hematology System. Sysmex America Inc. Viitattu 19.4.2018. https://www.sysmex.com/us/en/Brochures/Brochure_XE-5000_MKT-10-1126.pdf

Terveyskirjasto. 2018. Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 26.6.2018. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=snk03040

Toulon, P.; Metge, S.; Hangard, M.; Zwahlen, S.; Piaulenne, S.; Besson, V. 2017. Impact of different storage times at room temperature of unspun citrated blood samples on routine coagulation tests results. Results of a bicenter study and review of the literature. *International Journal of Laboratory Hematology*; vol 39/5: 458-468.

Valanne, Antti. 2018. Vuoden 2017 tilasto (Pirkanmaa ja Kanta-Häme) tutkimusnimikkeittäin. Sähköpostiviesti 28.6.2018. Vastaanottaja Kiipeli, Kirsi. Tilastot Fimlabin INR-, APTT- ja PVK-näytteiden määrästä sekä niiden kuljetuksesta vuonna 2017.

Vilka, Hanna. 2007. Tutki ja mittaa. Määrällisen tutkimuksen perusteet. Helsinki: Kustannusosakeyhtiö Tammi.

Woodworth, A. & Pyle, A.P. 2013. Sample processing and specimen misidentification issues. Teoksessa Dasgupta, Amitava & Sepulveda, Jorge L. *Accurate results in the clinical laboratory: a guide to error detection and correction*. Elsevier.

Wood, B.L., Andrews, J., Miller, S. & Sabath, D.E. 1999. Refrigerated storage improves the stability of the complete blood cell count and automated differential. *American Journal of Clinical Pathology*: 112: 687-695

XE-5000. Sysmex-nettisivut. Viitattu 21.4.2018. <https://www.sysmex-europe.com/products/xe-5000-41.html>

LIITTEET

Liite 1. Hyytymistutkimuksien tulokset ja muutokset

	INR				
	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48
1	3,09	3,24	3,37	3,5	3,69
2	2,93	2,86	3,28	3,28	2,93
3	1,74	1,91	2,04	2,02	2,05
4	2,5	2,53	2,94	2,93	2,82
5	2,04	1,99	2,16	2,33	2,21
6	1,93	1,98	1,96	1,95	2,02
7	2,15	2,34	2,46	2,46	2,29
8	2,4	2,51	2,69	1,79	1,69
9	3,22	3,12	3,66	3,67	3,27
10	4,18	4,35	4,53	4,49	4,24
11	1,08	1,05	1,14	1,18	1,17
12	1,15	1,14	1,1	1,18	1,15
13	0,97	1	1,02	1,08	1,1
14	1,07	1,07	1,09	1,13	1,11
15	1,35	1,33	1,38	1,46	1,49
average	2,12	2,16	2,32	2,30	2,22
ka:n muutos %	-8,67	-6,89	0,00	-1,06	-4,57
min	0,97	1,00	1,02	1,08	1,10
max	4,18	4,35	4,53	4,49	4,24
median	2,04	1,99	2,16	2,02	2,05
st. dev	0,94	0,97	1,08	1,07	0,99
Muutos nolasta %	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48
1	-8,31	-3,86		3,86	9,50
2	-10,67	-12,80		0,00	-10,67
3	-14,71	-6,37		-0,98	0,49
4	-14,97	-13,95		-0,34	-4,08
5	-5,56	-7,87		7,87	2,31
6	-1,53	1,02		-0,51	3,06
7	-12,60	-4,88		0,00	-6,91
8	-10,78	-6,69		-33,46	-37,17
9	-12,02	-14,75		0,27	-10,66
10	-7,73	-3,97		-0,88	-6,40
11	-5,26	-7,89		3,51	2,63
12	4,55	3,64		7,27	4,55
13	-4,90	-1,96		5,88	7,84
14	-1,83	-1,83		3,67	1,83
15	-2,17	-3,62		5,80	7,97
average	-7,23	-5,72		0,13	-2,38
abs. average	7,84	6,34		4,95	7,74
min	-14,97	-14,75		-33,46	-37,17
max	4,55	3,64		7,87	9,50
abs. min	1,53	1,02		0,00	0,49
abs. max	14,97	14,75		33,46	37,17
median	-7,73	-4,88		0,27	1,83
abs. median	7,73	4,88		3,51	6,40
st. dev	5,55	5,24		9,80	11,62
abs. st. dev	4,58	4,41		8,35	8,77

	APTT				
	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48
1	62	52,1	42,1	53,8	52
2	63,7	57,5	44	57	60,1
3	58,4	51,4	39,6	52	55,3
4	48,9	44,4	36,8	43,9	48,4
5	53,5	45,6	36,2	44,2	46
6	39,3	35,3	32,1	38,4	41,2
7	46,5	38,7	31,7	39,2	43,3
8	47,1	42,4	34,5	38,9	46,9
9	64,8	52,4	43	53,6	60,3
10	42	36,8	33,8	41,6	44,9
11	42,9	38	32,4	38,2	41,4
12	43,4	40,2	36,2	43,1	47,5
13	51,5	43,2	36,8	44	47,3
14	42,7	37,3	31,6	37,7	40,7
15	66,6	64,3	53,3	67,9	67,6
average	51,6	45,3	37,6	46,2	49,5
ka:n muutos %	37,09	20,48	0,00	22,94	31,70
min	39,3	35,3	31,6	37,7	40,7
max	66,6	64,3	53,3	67,9	67,6
median	48,9	43,2	36,2	43,9	47,3
st. dev	9,35	8,52	5,97	8,77	8,00
Muutos nollasta %	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48
1	47,27	23,75		27,79	23,52
2	44,77	30,68		29,55	36,59
3	47,47	29,80		31,31	39,65
4	32,88	20,65		19,29	31,52
5	47,79	25,97		22,10	27,07
6	22,43	9,97		19,63	28,35
7	46,69	22,08		23,66	36,59
8	36,52	22,90		12,75	35,94
9	50,70	21,86		24,65	40,23
10	24,26	8,88		23,08	32,84
11	32,41	17,28		17,90	27,78
12	19,89	11,05		19,06	31,22
13	39,95	17,39		19,57	28,53
14	35,13	18,04		19,30	28,80
15	24,95	20,64		27,39	26,83
average	36,87	20,06255		22,46885	31,69705
abs. average	36,87373	20,06255		22,46885	31,69705
min	19,89	8,88		12,75	23,52
max	50,70	30,68		31,31	40,23
median	36,52	20,65		22,10	31,22
st. dev	10,48	6,54		5,01	5,07

Liite 2. PVK tulokset ja muutokset

	WBC						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	5,13	5,42	5,42	5,32	5,23	5,41	5,25
29	6,33	6,12	6,35	6,16	6,34	6,16	6,12
28	8,28	8,4	8,47	8,31	8,39	8,5	8,61
27	7,23	7,28	7,42	7,36	7,35	7,13	7,27
26	6,9	7,01	7,22	7,19	7,19	7,37	7,24
25	5,19	4,99	5,31	5,06	5,36	5,12	5
24	6,3	6,26	6,42	6,71	6,33	6,47	6,35
23	5,91	6,05	6,32	6,17	6,37	6,03	6,3
22	5,73	6,01	5,94	6,13	6,23	6,19	6,24
21	6,57	6,99	6,91	6,94	7,04	6,74	6,77
20	5,4	5,59	5,59	5,54	5,83	5,79	5,73
19	4,55	4,58	4,74	4,66	4,69	4,72	4,77
18	6,07	6,1	6,35	6,33	6,4	6,46	6,28
17	7,95	8,07	8,33	8,4	8,37	8,06	7,75
16	6,67	6,72	6,76	6,72	6,91	6,87	6,59
15	7,82	8,03	8,12	8,43	8,1	8,29	8,3
14	7,15	7,18	7,24	7,11	7,29	7,23	7,46
13	7,86	7,98	8,12	8,12	8,23	8,52	8,08
12	6,94	7,42	7,3	7,33	7,21	7,08	7,22
11	5,9	6,28	6,06	6,11	6,19	6,18	6,13
10	5,09	5,13	5,26	5,53	5,23	5,37	5,17
9	4,6	4,99	4,84	4,78	4,87	4,81	4,76
8	5,17	5,48	5,54	5,42	5,5	5,57	5,4
7	7,66	7,96	7,99	7,62	7,94	7,86	7,81
6	7,68	8,05	7,88	8,09	7,79	6,77	5,32
5	8,49	8,5	8,94	8,55	8,78	8,71	8,82
4	7,87	8,27	8,29	8,35	8,09	8,17	7,95
3	5,14	5,31	5,23	5,38	5,26	5,12	5,36
2	4,16	4,32	4,46	4,25	4,38	4,35	4,34
1	3,73	3,88	3,89	3,8	3,87	4,04	3,94
average	6,32	6,48	6,56	6,53	6,56	6,50	6,41
ka:n muutos %	-1,84	-0,77	0,43	0,00	0,45	-0,40	-1,81
min	3,73	3,88	3,89	3,8	3,87	4,04	3,94
max	8,49	8,5	8,94	8,55	8,78	8,71	8,82
median	6,32	6,27	6,39	6,52	6,39	6,47	6,29
st. dev	1,32	1,34	1,36	1,37	1,34	1,32	1,33
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	-3,57	1,88	1,88		-1,69	1,69	-1,32
29	2,76	-0,65	3,08		2,92	0,00	-0,65
28	-0,36	1,08	1,93		0,96	2,29	3,61
27	-1,77	-1,09	0,82		-0,14	-3,13	-1,22
26	-4,03	-2,50	0,42		0,00	2,50	0,70
25	2,57	-1,38	4,94		5,93	1,19	-1,19
24	-6,11	-6,71	-4,32		-5,66	-3,58	-5,37
23	-4,21	-1,94	2,43		3,24	-2,27	2,11
22	-6,53	-1,96	-3,10		1,63	0,98	1,79
21	-5,33	0,72	-0,43		1,44	-2,88	-2,45
20	-2,53	0,90	0,90		5,23	4,51	3,43
19	-2,36	-1,72	1,72		0,64	1,29	2,36
18	-4,11	-3,63	0,32		1,11	2,05	-0,79
17	-5,36	-3,93	-0,83		-0,36	-4,05	-7,74
16	-0,74	0,00	0,60		2,83	2,23	-1,93
15	-7,24	-4,74	-3,68		-3,91	-1,66	-1,54
14	0,56	0,98	1,83		2,53	1,69	4,92
13	-3,20	-1,72	0,00		1,35	4,93	-0,49
12	-5,32	1,23	-0,41		-1,64	-3,41	-1,50
11	-3,44	2,78	-0,82		1,31	1,15	0,33
10	-7,96	-7,23	-4,88		-5,42	-2,89	-6,51
9	-3,77	4,39	1,26		1,88	0,63	-0,42
8	-4,61	1,11	2,21		1,48	2,77	-0,37
7	0,52	4,46	4,86		4,20	3,15	2,49
6	-5,07	-0,49	-2,60		-3,71	-16,32	-34,24
5	-0,70	-0,58	4,56		2,69	1,87	3,16
4	-5,75	-0,96	-0,72		-3,11	-2,16	-4,79
3	-4,46	-1,30	-2,79		-2,23	-4,83	-0,37
2	-2,12	1,65	4,94		3,06	2,35	2,12
1	-1,84	2,11	2,37		1,84	6,32	3,68
average	-3,20	-0,64	0,55		0,61	-0,12	-1,41
abs. average	3,63	2,19	2,19		2,47	3,02	3,45
min	-7,96	-7,23	-4,88		-5,66	-16,32	-34,24
max	2,76	4,46	4,94		5,93	6,32	4,92
abs. min	0,36	0,00	0,00		0,00	0,12	0,33
abs. max	7,96	7,23	4,94		5,93	16,32	34,24
median	-3,67	-0,62	0,71		1,33	1,17	-0,46
abs. median	3,67	1,68	1,90		2,06	2,32	2,02
st. dev	2,70	2,79	2,69		2,94	4,20	6,91
abs. st. dev	2,07	1,80	1,61		1,64	2,87	6,12

	RBC						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	4,98	5,03	4,94	4,92	5	5,01	4,97
29	4,64	4,64	4,6	4,59	4,67	4,7	4,62
28	4,71	4,72	4,66	4,61	4,73	4,71	4,76
27	4,79	4,77	4,69	4,65	4,72	4,74	4,75
26	4,31	4,33	4,32	4,25	4,32	4,36	4,28
25	5,6	5,6	5,57	5,51	5,56	5,59	5,55
24	5,26	5,29	5,31	5,25	5,26	5,27	5,26
23	4,81	4,81	4,77	4,73	4,82	4,81	4,82
22	5	4,98	5	4,96	5	4,95	4,99
21	3,63	3,69	3,62	3,56	3,62	3,65	3,64
20	4,97	5	4,96	4,92	5,01	4,99	4,97
19	5,44	5,43	5,37	5,35	5,38	5,35	5,43
18	4,85	4,83	4,79	4,78	4,82	4,82	4,83
17	4,52	4,47	4,5	4,47	4,47	4,51	4,51
16	4,62	4,59	4,57	4,54	4,56	4,62	4,6
15	4,58	4,55	4,54	4,53	4,51	4,6	4,57
14	5,04	5,02	5,01	5,02	5,07	5,03	5,03
13	4,45	4,43	4,39	4,36	4,42	4,44	4,38
12	4,88	4,89	4,84	4,81	4,83	4,89	4,89
11	4,38	4,4	4,36	4,31	4,38	4,35	4,38
10	4,82	4,83	4,73	4,68	4,81	4,83	4,81
9	4,15	4,17	4,12	4,07	4,14	4,16	4,15
8	4,41	4,4	4,35	4,31	4,43	4,43	4,39
7	4,17	4,18	4,05	4,07	4,14	4,15	4,18
6	4,63	4,6	4,57	4,47	4,56	4,6	4,6
5	3,3	3,25	3,27	3,25	3,31	3,29	3,31
4	4,36	4,36	4,34	4,27	4,34	4,3	4,38
3	4,13	4,16	4,12	4,11	4,18	4,2	4,14
2	4,58	4,58	4,59	4,53	4,54	4,62	4,61
1	3,94	3,95	3,95	3,9	3,98	3,97	4,01
average	4,60	4,60	4,56	4,53	4,59	4,60	4,59
ka:n muutos %	1,60	1,60	0,82	0,00	1,33	1,59	1,50
min	3,3	3,25	3,27	3,25	3,31	3,29	3,31
max	5,6	5,6	5,57	5,51	5,56	5,59	5,55
median	4,625	4,595	4,58	4,535	4,56	4,62	4,605
st. dev	0,49	0,49	0,49	0,49	0,48	0,48	0,48
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	1,22	2,24	0,41		1,63	1,83	1,02
29	1,09	1,09	0,22		1,74	2,40	0,65
28	2,17	2,39	1,08		2,60	2,17	3,25
27	3,01	2,58	0,86		1,51	1,94	2,15
26	1,41	1,88	1,65		1,65	2,59	0,71
25	1,63	1,63	1,09		0,91	1,45	0,73
24	0,19	0,76	1,14		0,19	0,38	0,19
23	1,69	1,69	0,85		1,90	1,69	1,90
22	0,81	0,40	0,81		0,81	-0,20	0,60
21	1,97	3,65	1,69		1,69	2,53	2,25
20	1,02	1,63	0,81		1,83	1,42	1,02
19	1,68	1,50	0,37		0,56	0,00	1,50
18	1,46	1,05	0,21		0,84	0,84	1,05
17	1,12	0,00	0,67		0,00	0,89	0,89
16	1,76	1,10	0,66		0,44	1,76	1,32
15	1,10	0,44	0,22		-0,44	1,55	0,88
14	0,40	0,00	-0,20		1,00	0,20	0,20
13	2,06	1,61	0,69		1,38	1,83	0,46
12	1,46	1,66	0,62		0,42	1,66	1,66
11	1,62	2,09	1,16		1,62	0,93	1,62
10	2,99	3,21	1,07		2,78	3,21	2,78
9	1,97	2,46	1,23		1,72	2,21	1,97
8	2,32	2,09	0,93		2,78	2,78	1,86
7	2,46	2,70	-0,49		1,72	1,97	2,70
6	3,58	2,91	2,24		2,01	2,91	2,91
5	1,54	0,00	0,62		1,85	1,23	1,85
4	2,11	2,11	1,64		1,64	0,70	2,58
3	0,49	1,22	0,24		1,70	2,19	0,73
2	1,10	1,10	1,32		0,22	1,99	1,77
1	1,03	1,28	1,28		2,05	1,79	2,82
average	1,62	1,62	0,84		1,36	1,63	1,53
abs. average	1,62	1,62	0,88		1,39	1,64	1,53
min	0,19	0,00	-0,49		-0,44	-0,20	0,19
max	3,58	3,65	2,24		2,78	3,21	3,25
abs. min	0,19	0,00	0,20		0,00	0,00	0,19
abs. max	3,58	3,65	2,24		2,78	3,21	3,25
median	1,58	1,63	0,83		1,63	1,78	1,56
abs. median	1,58	1,63	0,83		1,63	1,78	1,56
st. dev	0,77	0,94	0,58		0,81	0,86	0,87
abs. st. dev	0,77	0,94	0,51		0,76	0,84	0,87

	HGB						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	160	161	160	159	161	161	160
29	149	148	147	146	149	148	148
28	137	137	137	136	138	137	137
27	125	124	124	122	123	125	123
26	124	124	124	122	124	125	124
25	172	172	172	169	171	172	170
24	163	163	163	161	163	163	162
23	143	144	144	141	143	144	143
22	162	160	160	158	160	160	160
21	106	107	106	106	107	107	107
20	152	152	151	149	152	151	151
19	167	166	166	164	166	165	166
18	150	149	149	146	148	149	149
17	130	129	129	128	130	131	130
16	133	133	132	131	132	132	132
15	127	127	126	125	126	127	126
14	157	157	156	155	157	158	157
13	139	139	139	138	139	140	139
12	146	145	145	143	145	146	146
11	135	136	135	134	135	135	136
10	122	120	121	119	121	121	122
9	97	96	96	96	97	97	97
8	103	102	102	101	103	103	102
7	102	101	101	100	102	102	101
6	118	117	117	115	117	117	118
5	109	107	107	106	108	108	107
4	138	139	139	138	139	140	139
3	138	138	138	136	138	138	138
2	153	154	153	151	153	154	153
1	132	132	131	131	133	133	132
average	136	136	136	134	136	136	136
ka:n muutos %	1,56	1,32	1,09	0,00	1,34	1,56	1,22
min	97	96	96	96	97	97	97
max	172	172	172	169	171	172	170
median	138	138	138	136	138	138	138
st. dev	20,41	20,64	20,54	20,11	20,31	20,31	20,26
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	0,63	1,26	0,63		1,26	1,26	0,63
29	2,05	1,37	0,68		2,05	1,37	1,37
28	0,74	0,74	0,74		1,47	0,74	0,74
27	2,46	1,64	1,64		0,82	2,46	0,82
26	1,64	1,64	1,64		1,64	2,46	1,64
25	1,78	1,78	1,78		1,18	1,78	0,59
24	1,24	1,24	1,24		1,24	1,24	0,62
23	1,42	2,13	2,13		1,42	2,13	1,42
22	2,53	1,27	1,27		1,27	1,27	1,27
21	0,00	0,94	0,00		0,94	0,94	0,94
20	2,01	2,01	1,34		2,01	1,34	1,34
19	1,83	1,22	1,22		1,22	0,61	1,22
18	2,74	2,05	2,05		1,37	2,05	2,05
17	1,56	0,78	0,78		1,56	2,34	1,56
16	1,53	1,53	0,76		0,76	0,76	0,76
15	1,60	1,60	0,80		0,80	1,60	0,80
14	1,29	1,29	0,65		1,29	1,94	1,29
13	0,72	0,72	0,72		0,72	1,45	0,72
12	2,10	1,40	1,40		1,40	2,10	2,10
11	0,75	1,49	0,75		0,75	0,75	1,49
10	2,52	0,84	1,68		1,68	1,68	2,52
9	1,04	0,00	0,00		1,04	1,04	1,04
8	1,98	0,99	0,99		1,98	1,98	0,99
7	2,00	1,00	1,00		2,00	2,00	1,00
6	2,61	1,74	1,74		1,74	1,74	2,61
5	2,83	0,94	0,94		1,89	1,89	0,94
4	0,00	0,72	0,72		0,72	1,45	0,72
3	1,47	1,47	1,47		1,47	1,47	1,47
2	1,32	1,99	1,32		1,32	1,99	1,32
1	0,76	0,76	0,00		1,53	1,53	0,76
average	1,57	1,29	1,07		1,35	1,58	1,23
abs. average	1,57	1,29	1,07		1,35	1,58	1,23
min	0,00	0,00	0,00		0,72	0,61	0,59
max	2,83	2,13	2,13		2,05	2,46	2,61
abs. min	0,00	0,00	0,00		0,72	0,61	0,59
abs. max	2,83	2,13	2,13		2,01	2,46	2,61
median	1,58	1,28	1,00		1,35	1,56	1,13
abs. median	1,58	1,28	1,00		1,35	1,56	1,13
st. dev	0,76	0,49	0,56		0,41	0,52	0,54
abs. st. dev	0,76	0,49	0,56		0,41	0,52	0,54

	HCT						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	0,545	0,521	0,481	0,461	0,456	0,46	0,462
29	0,504	0,484	0,453	0,44	0,433	0,437	0,435
28	0,472	0,456	0,427	0,414	0,408	0,411	0,42
27	0,448	0,431	0,404	0,384	0,379	0,382	0,388
26	0,421	0,407	0,385	0,365	0,359	0,365	0,364
25	0,566	0,545	0,511	0,481	0,474	0,481	0,482
24	0,546	0,529	0,501	0,473	0,46	0,465	0,467
23	0,505	0,477	0,445	0,428	0,422	0,425	0,431
22	0,523	0,498	0,472	0,449	0,441	0,439	0,448
21	0,394	0,384	0,357	0,336	0,331	0,335	0,338
20	0,5	0,484	0,457	0,438	0,433	0,434	0,438
19	0,568	0,542	0,512	0,494	0,484	0,485	0,499
18	0,524	0,499	0,461	0,439	0,429	0,434	0,439
17	0,458	0,431	0,408	0,389	0,377	0,383	0,388
16	0,493	0,463	0,432	0,414	0,403	0,411	0,415
15	0,442	0,421	0,399	0,384	0,371	0,38	0,383
14	0,524	0,503	0,477	0,464	0,455	0,454	0,46
13	0,492	0,472	0,437	0,415	0,409	0,413	0,414
12	0,494	0,476	0,445	0,425	0,417	0,426	0,431
11	0,465	0,452	0,427	0,407	0,4	0,402	0,408
10	0,452	0,425	0,386	0,368	0,367	0,373	0,378
9	0,367	0,358	0,341	0,33	0,321	0,325	0,327
8	0,394	0,378	0,354	0,337	0,333	0,335	0,336
7	0,38	0,358	0,325	0,315	0,309	0,312	0,318
6	0,426	0,407	0,383	0,359	0,353	0,358	0,363
5	0,378	0,356	0,339	0,325	0,319	0,322	0,331
4	0,478	0,466	0,45	0,422	0,412	0,416	0,43
3	0,467	0,449	0,424	0,407	0,397	0,403	0,402
2	0,535	0,512	0,484	0,455	0,442	0,453	0,458
1	0,46	0,434	0,405	0,386	0,378	0,382	0,393
average	0,474	0,454	0,426	0,407	0,399	0,403	0,408
ka:n muutos %	16,53	11,59	4,74	0,00	-1,90	-0,84	0,34
min	0,367	0,356	0,325	0,315	0,309	0,312	0,318
max	0,568	0,545	0,512	0,494	0,484	0,485	0,499
median	0,475	0,460	0,430	0,414	0,406	0,411	0,415
st. dev	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Muutos nolasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	18,22	13,02	4,34		-1,08	-0,22	0,22
29	14,55	10,00	2,95		-1,59	-0,68	-1,14
28	14,01	10,14	3,14		-1,45	-0,72	1,45
27	16,67	12,24	5,21		-1,30	-0,52	1,04
26	15,34	11,51	5,48		-1,64	0,00	-0,27
25	17,67	13,31	6,24		-1,46	0,00	0,21
24	15,43	11,84	5,92		-2,75	-1,69	-1,27
23	17,99	11,45	3,97		-1,40	-0,70	0,70
22	16,48	10,91	5,12		-1,78	-2,23	-0,22
21	17,26	14,29	6,25		-1,49	-0,30	0,60
20	14,16	10,50	4,34		-1,14	-0,91	0,00
19	14,98	9,72	3,64		-2,02	-1,82	1,01
18	19,36	13,67	5,01		-2,28	-1,14	0,00
17	17,74	10,80	4,88		-3,08	-1,54	-0,26
16	19,08	11,84	4,35		-2,66	-0,72	0,24
15	15,10	9,64	3,91		-3,39	-1,04	-0,26
14	12,93	8,41	2,80		-1,94	-2,16	-0,86
13	18,55	13,73	5,30		-1,45	-0,48	-0,24
12	16,24	12,00	4,71		-1,88	0,24	1,41
11	14,25	11,06	4,91		-1,72	-1,23	0,25
10	22,83	15,49	4,89		-0,27	1,36	2,72
9	11,21	8,48	3,33		-2,73	-1,52	-0,91
8	16,91	12,17	5,04		-1,19	-0,59	-0,30
7	20,63	13,65	3,17		-1,90	-0,95	0,95
6	18,66	13,37	6,69		-1,67	-0,28	1,11
5	16,31	9,54	4,31		-1,85	-0,92	1,85
4	13,27	10,43	6,64		-2,37	-1,42	1,90
3	14,74	10,32	4,18		-2,46	-0,98	-1,23
2	17,58	12,53	6,37		-2,86	-0,44	0,66
1	19,17	12,44	4,92		-2,07	-1,04	1,81
average	16,58	11,62	4,73		-1,90	-0,82	0,37
abs. average	16,58	11,62	4,73		1,90	0,93	0,84
min	11,21	8,41	2,80		-3,39	-2,23	-1,27
max	22,83	15,49	6,69		-0,27	1,36	2,72
abs. min	11,21	8,41	2,80		0,27	0,00	0,00
abs. max	22,83	15,49	6,69		3,39	2,23	2,72
median	16,57	11,67	4,89		-1,81	-0,82	0,23
abs. median	16,57	11,67	4,89		1,81	0,92	0,78
st. dev	2,49	1,74	1,10		0,68	0,74	1,01
abs. st. dev	2,49	1,74	1,10		0,68	0,60	0,67

	MCV						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	109,4	103,6	97,4	93,7	91,2	91,8	93
29	108,6	104,3	98,5	95,9	92,7	93	94,2
28	100,2	96,6	91,6	89,8	86,3	87,3	88,2
27	93,5	90,4	86,1	82,6	80,3	80,6	81,7
26	97,7	94	89,1	85,9	83,1	83,7	85
25	101,1	97,3	91,7	87,3	85,3	86	86,8
24	103,8	100	94,4	90,1	87,5	88,2	88,8
23	105	99,2	93,3	90,5	87,6	88,4	89,4
22	104,6	100	94,4	90,5	88,2	88,7	89,8
21	108,5	104,1	98,6	94,4	91,4	91,8	92,9
20	100,6	96,8	92,1	89	86,4	87	88,1
19	104,4	99,8	95,3	92,3	90	90,7	91,9
18	108	103,3	96,2	91,8	89	90	90,9
17	101,3	96,4	90,7	87	84,3	84,9	86
16	106,7	100,9	94,5	91,2	88,4	89	90,2
15	96,5	92,5	87,9	84,8	82,3	82,6	83,8
14	104	100,2	95,2	92,4	89,7	90,3	91,5
13	110,6	106,5	99,5	95,2	92,5	93	94,5
12	101,2	97,3	91,9	88,4	86,3	87,1	88,1
11	106,2	102,7	97,9	94,4	91,3	92,4	93,2
10	93,8	88	81,6	78,6	76,3	77,2	78,6
9	88,4	85,9	82,8	81,1	77,5	78,1	78,8
8	89,3	85,9	81,4	78,2	75,2	75,6	76,5
7	91,1	85,6	80,2	77,4	74,6	75,2	76,1
6	92	88,5	83,8	80,3	77,4	77,8	78,9
5	114,5	109,5	103,7	100	96,4	97,9	100
4	109,6	106,9	103,7	98,8	94,9	96,7	98,2
3	113,1	107,9	102,9	99	95	96	97,1
2	116,8	111,8	105,4	100,4	97,4	98,1	99,3
1	116,8	109,9	102,5	99	95	96,2	98
average	103,2	98,9	93,5	90,0	87,1	87,8	89,0
ka:n muutos %	14,71	9,84	3,86	0,00	-3,20	-2,40	-1,13
min	88,4	85,6	80,2	77,4	74,6	75,2	76,1
max	116,8	111,8	105,4	100,4	97,4	98,1	100
median	104,2	99,9	94,4	90,5	87,9	88,6	89,6
st. dev	7,90	7,48	7,08	6,69	6,47	6,64	6,78
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	16,76	10,57	3,95		-2,67	-2,03	-0,75
29	13,24	8,76	2,71		-3,34	-3,02	-1,77
28	11,58	7,57	2,00		-3,90	-2,78	-1,78
27	13,20	9,44	4,24		-2,78	-2,42	-1,09
26	13,74	9,43	3,73		-3,26	-2,56	-1,05
25	15,81	11,45	5,04		-2,29	-1,49	-0,57
24	15,21	10,99	4,77		-2,89	-2,11	-1,44
23	16,02	9,61	3,09		-3,20	-2,32	-1,22
22	15,58	10,50	4,31		-2,54	-1,99	-0,77
21	14,94	10,28	4,45		-3,18	-2,75	-1,59
20	13,03	8,76	3,48		-2,92	-2,25	-1,01
19	13,11	8,13	3,25		-2,49	-1,73	-0,43
18	17,65	12,53	4,79		-3,05	-1,96	-0,98
17	16,44	10,80	4,25		-3,10	-2,41	-1,15
16	17,00	10,64	3,62		-3,07	-2,41	-1,10
15	13,80	9,08	3,66		-2,95	-2,59	-1,18
14	12,55	8,44	3,03		-2,92	-2,27	-0,97
13	16,18	11,87	4,52		-2,84	-2,31	-0,74
12	14,48	10,07	3,96		-2,38	-1,47	-0,34
11	12,50	8,79	3,71		-3,28	-2,12	-1,27
10	19,34	11,96	3,82		-2,93	-1,78	0,00
9	9,00	5,92	2,10		-4,44	-3,70	-2,84
8	14,19	9,85	4,09		-3,84	-3,32	-2,17
7	17,70	10,59	3,62		-3,62	-2,84	-1,68
6	14,57	10,21	4,36		-3,61	-3,11	-1,74
5	14,50	9,50	3,70		-3,60	-2,10	0,00
4	10,93	8,20	4,96		-3,95	-2,13	-0,61
3	14,24	8,99	3,94		-4,04	-3,03	-1,92
2	16,33	11,35	4,98		-2,99	-2,29	-1,10
1	17,98	11,01	3,54		-4,04	-2,83	-1,01
average	14,72	9,84	3,86		-3,20	-2,41	-1,14
abs. average	14,72	9,84	3,86		3,20	2,41	1,14
min	9,00	5,92	2,00		-4,44	-3,70	-2,84
max	19,34	12,53	5,04		-2,29	-1,47	0,00
abs. min	9,00	5,92	2,00		2,29	1,47	0,00
abs. max	19,34	12,53	5,04		4,44	3,70	2,84
median	14,54	9,96	3,88		-3,09	-2,32	-1,09
abs. median	14,54	9,96	3,88		3,09	2,32	1,09
st. dev	2,27	1,44	0,77		0,54	0,52	0,62
abs. st. dev	2,27	1,44	0,77		0,54	0,52	0,62

	MCH						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	32,1	32	32,4	32,3	32,2	32,1	32,2
29	32,1	31,9	32	31,8	31,9	31,5	32
28	29,1	29	29,4	29,5	29,2	29,1	28,8
27	26,1	26	26,4	26,2	26,1	26,4	25,9
26	28,8	28,6	28,7	28,7	28,7	28,7	29
25	30,7	30,7	30,9	30,7	30,8	30,8	30,6
24	31	30,8	30,7	30,7	31	30,9	30,8
23	29,7	29,9	30,2	29,8	29,7	29,9	29,7
22	32,4	32,1	32	31,9	32	32,3	32,1
21	29,2	29	29,3	29,8	29,6	29,3	29,4
20	30,6	30,4	30,4	30,3	30,3	30,3	30,4
19	30,7	30,6	30,9	30,7	30,9	30,8	30,6
18	30,9	30,8	31,1	30,5	30,7	30,9	30,8
17	28,8	28,9	28,7	28,6	29,1	29	28,8
16	28,8	29	28,9	28,9	28,9	28,6	28,7
15	27,7	27,9	27,8	27,6	27,9	27,6	27,6
14	31,2	31,3	31,1	30,9	31	31,4	31,2
13	31,2	31,4	31,7	31,7	31,4	31,5	31,7
12	29,9	29,7	30	29,7	30	29,9	29,9
11	30,8	30,9	31	31,1	30,8	31	31,1
10	25,3	24,8	25,6	25,4	25,2	25,1	25,4
9	23,4	23	23,3	23,6	23,4	23,3	23,4
8	23,4	23,2	23,4	23,4	23,3	23,3	23,2
7	24,5	24,2	24,9	24,6	24,6	24,6	24,2
6	25,5	25,4	25,6	25,7	25,7	25,4	25,7
5	33	32,9	32,7	32,6	32,6	32,8	32,3
4	31,7	31,9	32	32,3	32	32,6	31,7
3	33,4	33,2	33,5	33,1	33	32,9	33,3
2	33,4	33,6	33,3	33,3	33,7	33,3	33,2
1	33,5	33,4	33,2	33,6	33,4	33,5	32,9
average	29,6	29,6	29,7	29,6	29,6	29,6	29,6
ka:n muutos %	-0,01	-0,28	0,24	0,00	0,01	-0,02	-0,27
min	23,4	23	23,3	23,4	23,3	23,3	23,2
max	33,5	33,6	33,5	33,6	33,7	33,5	33,3
median	30,65	30,5	30,55	30,4	30,5	30,55	30,5
st. dev	2,94	3,01	2,88	2,87	2,90	2,94	2,90
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	-0,62	-0,93	0,31		-0,31	-0,62	-0,31
29	0,94	0,31	0,63		0,31	-0,94	0,63
28	-1,36	-1,69	-0,34		-1,02	-1,36	-2,37
27	-0,38	-0,76	0,76		-0,38	0,76	-1,15
26	0,35	-0,35	0,00		0,00	0,00	1,05
25	0,00	0,00	0,65		0,33	0,33	-0,33
24	0,98	0,33	0,00		0,98	0,65	0,33
23	-0,34	0,34	1,34		-0,34	0,34	-0,34
22	1,57	0,63	0,31		0,31	1,25	0,63
21	-2,01	-2,68	-1,68		-0,67	-1,68	-1,34
20	0,99	0,33	0,33		0,00	0,00	0,33
19	0,00	-0,33	0,65		0,65	0,33	-0,33
18	1,31	0,98	1,97		0,66	1,31	0,98
17	0,70	1,05	0,35		1,75	1,40	0,70
16	-0,35	0,35	0,00		0,00	-1,04	-0,69
15	0,36	1,09	0,72		1,09	0,00	0,00
14	0,97	1,29	0,65		0,32	1,62	0,97
13	-1,58	-0,95	0,00		-0,95	-0,63	0,00
12	0,67	0,00	1,01		1,01	0,67	0,67
11	-0,96	-0,64	-0,32		-0,96	-0,32	0,00
10	-0,39	-2,36	0,79		-0,79	-1,18	0,00
9	-0,85	-2,54	-1,27		-0,85	-1,27	-0,85
8	0,00	-0,85	0,00		-0,43	-0,43	-0,85
7	-0,41	-1,63	1,22		0,00	0,00	-1,63
6	-0,78	-1,17	-0,39		0,00	-1,17	0,00
5	1,23	0,92	0,31		0,00	0,61	-0,92
4	-1,86	-1,24	-0,93		-0,93	0,93	-1,86
3	0,91	0,30	1,21		-0,30	-0,60	0,60
2	0,30	0,90	0,00		1,20	0,00	-0,30
1	-0,30	-0,60	-1,19		-0,60	-0,30	-2,08
average	-0,03	-0,33	0,24		0,00	-0,04	-0,28
abs. average	0,78	0,92	0,64		0,57	0,72	0,74
min	-2,01	-2,68	-1,68		-1,02	-1,68	-2,37
max	1,57	1,29	1,97		1,75	1,62	1,05
abs. min	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
abs. max	2,01	2,68	1,97		1,75	1,68	2,37
median	0,00	-0,16	0,31		0,00	0,00	-0,15
abs. median	0,74	0,88	0,64		0,51	0,64	0,65
st. dev	0,96	1,12	0,81		0,73	0,90	0,94
abs. st. dev	0,54	0,70	0,53		0,44	0,51	0,62

	MCHC						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	294	309	333	345	353	350	346
29	296	306	325	332	344	339	340
28	290	300	321	329	338	333	326
27	279	288	307	318	325	327	317
26	295	305	322	334	345	342	341
25	304	316	337	351	361	358	353
24	299	308	325	340	354	351	347
23	283	302	324	329	339	339	332
22	310	321	339	352	363	364	357
21	269	279	297	315	323	319	317
20	304	314	330	340	351	348	345
19	294	306	324	332	343	340	333
18	286	299	323	333	345	343	339
17	284	299	316	329	345	342	335
16	270	287	306	316	328	321	318
15	287	302	316	326	340	334	329
14	300	312	327	334	345	348	341
13	283	294	318	333	340	339	336
12	296	305	326	336	348	343	339
11	290	301	316	329	338	336	333
10	270	282	313	323	330	324	323
9	264	268	282	291	302	298	297
8	261	270	288	300	309	307	304
7	268	282	311	317	330	327	318
6	277	287	305	320	331	327	325
5	288	301	316	326	339	335	323
4	289	298	309	327	337	337	323
3	296	307	325	334	348	342	343
2	286	301	316	332	346	340	334
1	287	304	323	339	352	348	336
average	287	298	317	329	340	337	332
ka:n muutos %	-12,81	-9,22	-3,47	0,00	3,35	2,42	0,89
min	261	268	282	291	302	298	297
max	310	321	339	352	363	364	357
median	288	301	320	331	342	339	334
st. dev	12,48	12,92	12,92	12,93	13,45	13,86	13,56
Muutos nolasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	-14,78	-10,43	-3,48		2,32	1,45	0,29
29	-10,84	-7,83	-2,11		3,61	2,11	2,41
28	-11,85	-8,81	-2,43		2,74	1,22	-0,91
27	-12,26	-9,43	-3,46		2,20	2,83	-0,31
26	-11,68	-8,68	-3,59		3,29	2,40	2,10
25	-13,39	-9,97	-3,99		2,85	1,99	0,57
24	-12,06	-9,41	-4,41		4,12	3,24	2,06
23	-13,98	-8,21	-1,52		3,04	3,04	0,91
22	-11,93	-8,81	-3,69		3,13	3,41	1,42
21	-14,60	-11,43	-5,71		2,54	1,27	0,63
20	-10,59	-7,65	-2,94		3,24	2,35	1,47
19	-11,45	-7,83	-2,41		3,31	2,41	0,30
18	-14,11	-10,21	-3,00		3,60	3,00	1,80
17	-13,68	-9,12	-3,95		4,86	3,95	1,82
16	-14,56	-9,18	-3,16		3,80	1,58	0,63
15	-11,96	-7,36	-3,07		4,29	2,45	0,92
14	-10,18	-6,59	-2,10		3,29	4,19	2,10
13	-15,02	-11,71	-4,50		2,10	1,80	0,90
12	-11,90	-9,23	-2,98		3,57	2,08	0,89
11	-11,85	-8,51	-3,95		2,74	2,13	1,22
10	-16,41	-12,69	-3,10		2,17	0,31	0,00
9	-9,28	-7,90	-3,09		3,78	2,41	2,06
8	-13,00	-10,00	-4,00		3,00	2,33	1,33
7	-15,46	-11,04	-1,89		4,10	3,15	0,32
6	-13,44	-10,31	-4,69		3,44	2,19	1,56
5	-11,66	-7,67	-3,07		3,99	2,76	-0,92
4	-11,62	-8,87	-5,50		3,06	3,06	-1,22
3	-11,38	-8,08	-2,69		4,19	2,40	2,69
2	-13,86	-9,34	-4,82		4,22	2,41	0,60
1	-15,34	-10,32	-4,72		3,83	2,65	-0,88
average	-12,80	-9,22	-3,47		3,35	2,42	0,89
abs. average	12,80	9,22	3,47		3,35	2,42	1,18
min	-16,41	-12,69	-5,71		2,10	0,31	-1,22
max	-9,28	-6,59	-1,52		4,86	4,19	2,69
abs. min	9,28	6,59	1,52		2,10	0,31	0,00
abs. max	16,41	12,69	5,71		4,86	4,19	2,69
median	-12,16	-9,15	-3,31		3,30	2,40	0,91
abs. median	12,16	9,15	3,31		3,30	2,40	0,92
st. dev	1,74	1,40	1,04		0,70	0,81	1,05
abs. st. dev	1,74	1,40	1,04		0,70	0,81	0,71

	PLT						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	150	145	147	157	149	145	146
29	162	159	166	165	154	154	159
28	300	304	309	315	286	285	285
27	205	215	201	208	204	196	195
26	262	252	257	251	240	232	246
25	229	223	223	223	212	218	218
24	193	195	197	197	184	184	194
23	251	255	261	256	247	233	242
22	186	187	189	182	184	180	185
21	309	321	305	316	302	296	296
20	218	230	238	238	239	235	232
19	178	181	181	173	159	169	174
18	262	265	263	253	241	249	245
17	272	282	278	273	261	265	261
16	441	440	447	439	427	421	403
15	286	285	284	278	274	268	269
14	177	189	196	193	189	181	185
13	322	331	342	344	339	327	325
12	277	278	277	292	278	269	274
11	197	208	191	204	194	189	194
10	256	249	261	252	242	230	236
9	337	315	319	325	318	305	317
8	327	330	333	331	327	307	312
7	409	395	392	389	393	397	404
6	426	416	433	427	420	411	413
5	226	235	246	261	250	247	255
4	284	284	280	283	279	279	278
3	224	220	221	219	203	213	202
2	121	122	126	122	119	117	119
1	133	132	137	133	126	121	122
average	254	255	257	257	248	244	246
ka:n muutos %	-1,03	-0,73	0,01	0,00	-3,36	-4,88	-4,07
min	121	122	126	122	119	117	119
max	441	440	447	439	427	421	413
median	254	251	259	253	242	234	244
st. dev	81,87	79,64	80,82	80,36	80,37	78,44	77,14
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	-4,46	-7,64	-6,37		-5,10	-7,64	-7,01
29	-1,82	-3,64	0,61		-6,67	-6,67	-3,64
28	-4,76	-3,49	-1,90		-9,21	-9,52	-9,52
27	-1,44	3,37	-3,37		-1,92	-5,77	-6,25
26	4,38	0,40	2,39		-4,38	-7,57	-1,99
25	2,69	0,00	0,00		-4,93	-2,24	-2,24
24	-2,03	-1,02	0,00		-6,60	-6,60	-1,52
23	-1,95	-0,39	1,95		-3,52	-8,98	-5,47
22	2,20	2,75	3,85		1,10	-1,10	1,65
21	-2,22	1,58	-3,48		-4,43	-6,33	-6,33
20	-8,40	-3,36	0,00		0,42	-1,26	-2,52
19	2,89	4,62	4,62		-8,09	-2,31	0,58
18	3,56	4,74	3,95		-4,74	-1,58	-3,16
17	-0,37	3,30	1,83		-4,40	-2,93	-4,40
16	0,46	0,23	1,82		-2,73	-4,10	-8,20
15	2,88	2,52	2,16		-1,44	-3,60	-3,24
14	-8,29	-2,07	1,55		-2,07	-6,22	-4,15
13	-6,40	-3,78	-0,58		-1,45	-4,94	-5,52
12	-5,14	-4,79	-5,14		-4,79	-7,88	-6,16
11	-3,43	1,96	-6,37		-4,90	-7,35	-4,90
10	1,59	-1,19	3,57		-3,97	-8,73	-6,35
9	3,69	-3,08	-1,85		-2,15	-6,15	-2,46
8	-1,21	-0,30	0,60		-1,21	-7,25	-5,74
7	5,14	1,54	0,77		1,03	2,06	3,86
6	-0,23	-2,58	1,41		-1,64	-3,75	-3,28
5	-13,41	-9,96	-5,75		-4,21	-5,36	-2,30
4	0,35	0,35	-1,06		-1,41	-1,41	-1,77
3	2,28	0,46	0,91		-7,31	-2,74	-7,76
2	-0,82	0,00	3,28		-2,46	-4,10	-2,46
1	0,00	-0,75	3,01		-5,26	-9,02	-8,27
average	-1,14	-0,67	0,08		-3,62	-5,04	-4,02
abs. average	3,28	2,53	2,47		3,79	5,17	4,42
min	-13,41	-9,96	-6,37		-9,21	-9,52	-9,52
max	5,14	4,74	4,62		1,10	2,06	3,86
abs. min	0,00	0,00	0,00		0,42	1,10	0,58
abs. max	13,41	9,96	6,37		9,21	9,52	9,52
median	-0,59	-0,15	0,69		-4,09	-5,57	-3,89
abs. median	2,49	2,30	1,93		4,09	5,57	4,00
st. dev	4,28	3,38	3,13		2,56	2,89	3,01
abs. st. dev	2,92	2,29	1,87		2,29	2,63	2,35

	PLT-O						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	147	142	139	169	148	138	148
29	153	152	154	165	152	150	152
28	292	286	276	298	272	265	257
27	205	203	205	218	190	188	202
26	236	233	230	246	220	223	219
25	241	237	235	248	234	228	214
24	189	187	199	205	179	186	182
23	224	224	245	247	222	222	229
22	172	177	173	185	175	178	173
21	273	274	268	279	267	253	251
20	215	223	230	230	217	218	216
19	189	180	175	181	168	178	168
18	244	245	249	251	231	238	231
17	248	247	249	250	257	239	234
16	409	412	412	432	414	395	389
15	262	263	271	279	267	266	259
14	192	185	185	207	189	188	192
13	305	304	320	319	312	300	296
12	263	274	266	280	271	260	268
11	168	169	171	175	171	162	164
10	237	236	241	243	233	230	236
9	295	286	283	293	285	273	272
8	298	304	309	299	285	281	286
7	359	369	372	399	369	366	366
6	390	410	398	407	386	373	360
5	187	213	210	224	208	210	213
4	248	253	248	256	237	242	250
3	191	187	194	201	195	191	190
2	127	120	126	124	118	105	113
1	130	121	132	125	123	118	117
average	236	237	239	248	233	229	228
ka:n muutos %	-4,65	-4,29	-3,63	0,00	-5,92	-7,68	-7,91
min	127	120	126	124	118	105	113
max	409	412	412	432	414	395	389
median	237	235	238	247	227	226	224
st. dev	70,98	74,34	72,83	74,77	72,41	69,59	67,33
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	-13,02	-15,98	-17,75		-12,43	-18,34	-12,43
29	-7,27	-7,88	-6,67		-7,88	-9,09	-7,88
28	-2,01	-4,03	-7,38		-8,72	-11,07	-13,76
27	-5,96	-6,88	-5,96		-12,84	-13,76	-7,34
26	-4,07	-5,28	-6,50		-10,57	-9,35	-10,98
25	-2,82	-4,44	-5,24		-5,65	-8,06	-13,71
24	-7,80	-8,78	-2,93		-12,68	-9,27	-11,22
23	-9,31	-9,31	-0,81		-10,12	-10,12	-7,29
22	-7,03	-4,32	-6,49		-5,41	-3,78	-6,49
21	-2,15	-1,79	-3,94		-4,30	-9,32	-10,04
20	-6,52	-3,04	0,00		-5,65	-5,22	-6,09
19	4,42	-0,55	-3,31		-7,18	-1,66	-7,18
18	-2,79	-2,39	-0,80		-7,97	-5,18	-7,97
17	-0,80	-1,20	-0,40		2,80	-4,40	-6,40
16	-5,32	-4,63	-4,63		-4,17	-8,56	-9,95
15	-6,09	-5,73	-2,87		-4,30	-4,66	-7,17
14	-7,25	-10,63	-10,63		-8,70	-9,18	-7,25
13	-4,39	-4,70	0,31		-2,19	-5,96	-7,21
12	-6,07	-2,14	-5,00		-3,21	-7,14	-4,29
11	-4,00	-3,43	-2,29		-2,29	-7,43	-6,29
10	-2,47	-2,88	-0,82		-4,12	-5,35	-2,88
9	0,68	-2,39	-3,41		-2,73	-6,83	-7,17
8	-0,33	1,67	3,34		-4,68	-6,02	-4,35
7	-10,03	-7,52	-6,77		-7,52	-8,27	-8,27
6	-4,18	0,74	-2,21		-5,16	-8,35	-11,55
5	-16,52	-4,91	-6,25		-7,14	-6,25	-4,91
4	-3,13	-1,17	-3,13		-7,42	-5,47	-2,34
3	-4,98	-6,97	-3,48		-2,99	-4,98	-5,47
2	2,42	-3,23	1,61		-4,84	-15,32	-8,87
1	4,00	-3,20	5,60		-1,60	-5,60	-6,40
average	-4,49	-4,57	-3,63		-6,06	-7,80	-7,77
abs. average	5,26	4,73	4,35		6,24	7,80	7,77
min	-16,52	-15,98	-17,75		-12,84	-18,34	-13,76
max	4,42	1,67	5,60		2,80	-1,66	-2,34
abs. min	0,33	0,55	0,00		1,60	1,66	2,34
abs. max	16,52	10,63	10,63		12,84	15,32	13,76
median	-4,28	-4,18	-3,36		-5,53	-7,29	-7,23
abs. median	4,40	4,18	3,45		5,53	7,29	7,23
st. dev	4,54	3,62	4,34		3,57	3,50	2,90
abs. st. dev	3,58	3,40	3,58		3,22	3,50	2,90

	RDW-SD						
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
0	628	570	516	462	442	445	448
29	644	615	556	502	481	483	480
28	574	551	505	459	438	438	442
27	686	658	590	528	511	517	516
26	551	515	473	421	404	397	409
25	617	593	528	452	434	440	443
24	616	585	525	452	442	444	441
23	621	581	537	481	458	461	462
22	583	545	497	436	424	419	419
21	777	720	662	598	571	574	577
20	537	515	477	430	415	414	410
19	589	563	528	475	458	457	461
18	584	554	498	438	417	421	425
17	523	489	444	406	388	392	400
16	715	657	592	550	531	535	537
15	558	540	499	451	434	435	433
14	616	596	558	498	476	481	486
13	603	563	499	439	429	429	429
12	558	530	488	428	419	412	410
11	660	647	596	547	525	535	537
10	695	661	598	538	518	515	513
9	712	696	670	618	584	592	585
8	558	533	501	460	437	436	440
7	610	562	523	461	445	444	445
6	613	577	534	477	462	465	467
5	623	584	531	481	457	462	473
4	705	693	641	571	541	547	546
3	662	618	563	493	478	482	482
2	741	698	628	547	529	531	523
1	732	722	684	587	558	563	562
average	630	598	548	490	470	472	473
ka:n muutos %	28,63	22,10	11,95	0,00	-3,95	-3,54	-3,30
min	523	489	444	406	388	392	400
max	777	722	684	618	584	592	585
median	617	583	530	476	458	459	462
st. dev	66,05	65,26	62,41	56,94	52,90	55,15	53,45
Muutos nollasta %							
	HL 72	HL 48	HL 24	nolla	JK 24	JK 48	JK 72
30	35,93	23,38	11,69		-4,33	-3,68	-3,03
29	28,29	22,51	10,76		-4,18	-3,78	-4,38
28	25,05	20,04	10,02		-4,58	-4,58	-3,70
27	29,92	24,62	11,74		-3,22	-2,08	-2,27
26	30,88	22,33	12,35		-4,04	-5,70	-2,85
25	36,50	31,19	16,81		-3,98	-2,65	-1,99
24	36,28	29,42	16,15		-2,21	-1,77	-2,43
23	29,11	20,79	11,64		-4,78	-4,16	-3,95
22	33,72	25,00	13,99		-2,75	-3,90	-3,90
21	29,93	20,40	10,70		-4,52	-4,01	-3,51
20	24,88	19,77	10,93		-3,49	-3,72	-4,65
19	24,00	18,53	11,16		-3,58	-3,79	-2,95
18	33,33	26,48	13,70		-4,79	-3,88	-2,97
17	28,82	20,44	9,36		-4,43	-3,45	-1,48
16	30,00	19,45	7,64		-3,45	-2,73	-2,36
15	23,73	19,73	10,64		-3,77	-3,55	-3,99
14	23,69	19,68	12,05		-4,42	-3,41	-2,41
13	37,36	28,25	13,67		-2,28	-2,28	-2,28
12	30,37	23,83	14,02		-2,10	-3,74	-4,21
11	20,66	18,28	8,96		-4,02	-2,19	-1,83
10	29,18	22,86	11,15		-3,72	-4,28	-4,65
9	15,21	12,62	8,41		-5,50	-4,21	-5,34
8	21,30	15,87	8,91		-5,00	-5,22	-4,35
7	32,32	21,91	13,45		-3,47	-3,69	-3,47
6	28,51	20,96	11,95		-3,14	-2,52	-2,10
5	29,52	21,41	10,40		-4,99	-3,95	-1,66
4	23,47	21,37	12,26		-5,25	-4,20	-4,38
3	34,28	25,35	14,20		-3,04	-2,23	-2,23
2	35,47	27,61	14,81		-3,29	-2,93	-4,39
1	24,70	23,00	16,52		-4,94	-4,09	-4,26
average	28,88	22,24	12,00		-3,91	-3,55	-3,27
abs. average	28,88	22,24	12,00		3,91	3,55	3,27
min	15,21	12,62	7,64		-5,50	-5,70	-5,34
max	37,36	31,19	16,81		-2,10	-1,77	-1,48
abs. min	15,21	12,62	7,64		2,10	1,77	1,48
abs. max	37,36	31,19	16,81		5,50	5,70	5,34
median	29,35	21,66	11,72		-4,00	-3,73	-3,25
abs. median	29,35	21,66	11,72		4,00	3,73	3,25
st. dev	5,38	3,93	2,36		0,91	0,92	1,07
abs. st. dev	5,38	3,93	2,36		0,91	0,92	1,07