

Opinnäytetyö (YAMK)

Hyvinvointiteknologia

2017

Taina Kummila-Noponen

**AUTODELFIA[®] NEONATAL
hTSH
REFERENSSIMATERIAALIEN
MÄÄRITYKSEN JA
TULOSANALYYSIN SIIRTO JA
MALLINTAMINEN WALTEST-
OHJELMISTOON**

Taina Kummila-Noponen

AUTODELFIA® NEONATAL hTSH REFERENSSIMATERIAALIEN MÄÄRITYKSEN JA TULOSANALYYSIN SIIRTO JA MALLINTAMINEN WALTEST-OHJELMISTOON

Wallac Oy on osa PerkinElmer-konsernia ja yksi maailman johtava neonatalidiagnostiikkaan tarkoitettujen tuotteiden valmistaja. Yritys valmistaa Turussa ympäri maailman myytäviä tuotteita noin 550 työntekijän voimin.

Referenssimateriaalit ovat nk. verrokkimateriaaleja, joissa pitoisuuksien taso tunnetaan ja jotka ovat välttämättömiä kaikkien laboratoriomääritysten tekemiseksi. Referenssimateriaalien avulla määritellään myytävien kittikalibraattoreiden taso, kontrolloidaan määritysten onnistumista ja tehdään monenlaista trendiseurantaa. Vaatimukset referenssimateriaalien valmistuksessa ja tavoitearvojen määrittämisessä ovat tiukat ja testimäärät laajoja.

Manuaalinen tiedonkäsittely testimäärien lisääntyessä vie paljon työaikaa ja lisää riskiä virheelliselle toiminnalle. WalTest on Wallac Oy:llä kehitetty ohjelmisto, jonka tarkoituksena on määrittäyskokonaisuuksien ja tulosanalyysin tehostaminen automatisoinnin avulla. WalTest-ohjelmisto koostuu ala-ohjelmista, joiden avulla koko määrittäminen voidaan tehdä alusta loppuun ohjelmiston korvatussa manuaaliset tietojen syötöt ja tulostukset. Tämän kehittämisprojektin tarkoituksena oli selvittää, miten AutoDELFIA®-teknologialla määritettävät referenssimateriaalit (taso- ja käyränmuotokalibraattorit) voitaisiin siirtää WalTest-ohjelmiston tulostenkäsittelyn piiriin. Testaukset toteutettiin suuren myyntivolyymien Neonatal TSH –analyysille AutoDELFIA®-määrittämisessä.

WalTest-ohjelmiston muutokset tehtiin yhteistyössä monien Wallac Oy:n asiantuntijoiden kanssa. Kehittämisprojektin tutkimuksellisen osion rinnakaistesteissä onnistuttiin hyvin ja aikataulussa pysyttiin alun haasteista huolimatta kiitettävästi. Varsinaisista tuloksista voitiin havaita WalTest-ohjelmiston toimivan käyttötarkoituksessaan ja mittaavan juuri sitä, mitä sen on tarkoituskin mitata. Tulokset olivat tasaisia ja menetelmien väliset ero-prosentit hyväksyttäviä.

WalTest-ohjelmiston mukainen määrittäyskokonaisuus on hallittavampi ja manuaalinen työskentely vähäisempää nykyiseen menetelmään verrattuna. Määrittäksen tekijän työskentely muuttuu tulostuksen ja raportoinnin automatisoituessa. Kuten aiemmissa LIMS-ohjelmistojen käyttöönotoissa, myös tässä kehittämisprojektissa tulokset olivat samansuuntaisia: virheellisen toiminnan riskit vähenevät, aikaa säästyy ja testien läpimenoaika lyhenee. Tämän mallin avulla voidaan myös muiden analyysien eli tuotteiden taso- ja käyränmuotokalibraattorit siirtää WalTest-ohjelmistoon.

ASIASANAT:

Automatisointi, Immunologia, LIMS, Neonatal TSH, referenssimateriaalit

MASTER'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Master of health care | Health technology

2017 | 80+5

Taina Kummila-Noponen

TRANSFER AND MODELING AUTODELFIA® NEONATAL hTSH REFERENCE MATERIAL SPECIFICATION AND ANALYSIS FOR WALTEST SOFTWARE

Wallac Oy is part of the PerkinElmer Group and one of the world's leading manufacturer of neonatal diagnostic products. The company manufactures products in Turku with around 550 employees.

Reference materials are so-called control materials which levels are known and which are necessary to make all the laboratory tests. The reference materials used to define the level of the kits, control the success of tests and make trend monitoring. Requirements for the production of reference materials are stricter and require more extensive testing, as many other products.

Manual print handling with increased products and testing takes a lot of work time and increases the risk of incorrect operation. WalTest is software developed by Wallac Oy, with the aim of enhancing performance of analysis and data handling through automation. The WalTest software consists of a variety of subprograms that allow full configuration to be made from start to finish when software replaces manual parts. WalTest is already used in many functions in Wallac Oy and the purpose of this project is find out how the reference materials (level- and secondary calibrators) defined by AutoDELFIA technology could be transferred to WalTest. The tests were performed for the Neonatal TSH analytics and the parallel tests were performed with Neonatal TSH AutoDELFIA® assays and AutoDELFIA® analyzers.

The WalTest program changes were made with the software team, as well as by many other Wallac Oy specialists. In the parallel tests, the success was good and the timetable, despite the challenges of the beginning, was commendable. From the actual results, it was found that the WalTest software works for its purpose and measures just what it is supposed to measure. The results were smooth and the difference percentages between the methods were acceptable.

The assay according to WalTest software is more manageable and contains manual work remarkably less compared to the current method. The work of the determinator changes substantially when printing and reporting is automated. As in the previous studies, the results of this development project were similar: the risks of incorrect operation are reduced, time is saved and the time can be spent on essential, more demanding issues. This model can also be used with other analytes level- and secondary calibrators transfer to WalTest software.

KEYWORDS:

Automation, Immunology, LIMS, Neonatal TSH, Reference Materials

SISÄLTÖ

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO	7
1 JOHDANTO	8
2 KEHITTÄMISPROJEKTI	10
2.1 Kohdeorganisaatio	10
2.2 Työn tausta ja tarve	10
3 KEHITTÄMISPROJEKTIN TARKOITUS JA TAVOITE	12
3.1 Tutkimustehtävät	12
3.2 Aiheen rajaus	12
4 TYÖN TEOREETTISET LÄHTÖKOHDAT	14
4.1 Neonataali seulonta	14
4.2 Vastasyntyneiden hypotyreoosi	15
4.3 Kilpirauhanen	16
4.3.1 Aivolisäke ja human thyroid stimulating hormone (hTSH)	17
4.4 Immunokemia	18
4.5 DELFIA®-teknologia	18
4.6 Referenssimateriaalit	21
4.6.1 Primääri- käyränmuoto- ja tasokalibraattorit	22
4.7 Laboratorion automatisointi	24
4.8 LIMS	26
5 WALTEST-OHJELMISTO (SALATTU)	-
5.1 WalTest-ohjelmiston kuvaus (SALATTU)	-
6 KEHITTÄMISPROJEKTIN TUTKIMUKSELLINEN OSIO	29
6.1 Tutkimusmenetelmä	29
6.2 Tutkimuksen vaiheet ja aikataulu	29
6.3 Sidosryhmät	31
6.4 WalTest-ohjelmiston muokkaus (SALATTU)	-
6.5 Testimateriaali ja laitteistot	35
6.5.1 Työohjeet	37

7 TULOKSET (SALATTU)	-
7.1 Tulokset (SALATTU)	-
7.1.1 Neo TSH tasokalibraattorit – koedispensoinnin jälkeiset tulokset	-
7.1.2 Neo TSH tasokalibraattorit – loppumäärityksen tulokset	-
7.1.3 Neo TSH käyränmuotokalibraattorit – koedispensoinnin tulokset	-
7.1.4 Neo TSH käyränmuotokalibraattorit – loppumäärityksen tulokset	-
8 POHDINNAT	39
8.1 Tulosten tarkastelu	40
8.2 Päätelemät	40
8.3 Tutkimuksen eettisyys	42
8.4 Tutkimuksen luotettavuus	43
9 LOPUKSI	45
9.1 Jatkotutkimus ja kehittämishaasteet	46
LÄHTEET	47

LIITTEET

Liite 1. Neonatal TSH tasokalibraattoreiden WalTest-suunnitelutietokaavake (SALATTU)

KAAVAT

Kaava 1. Keskiarvon 95 %:n luottamusvälin kaava (Heikkilä 2014). (SALATTU) -

KUVAT

Kuva 1. Vastasyntyneen ihopistosnäyte (VSSHP 2017).	14
Kuva 2. Vastasyntyneiden seulonta maailmanlaajuisesti (Luoto 2017).	15
Kuva 3. Takaisinkytkentä (Soppi 2013).	17
Kuva 4. Neo TSH määrityksen menetelmäperiaate (Instruction for use).	19
Kuva 5. Aikaerotteisen fluorometriamittauksen periaate (Vasta-ainemääritys 2017).	20
Kuva 6. Kalibraattorikuvaaja (WalTest).	23
Kuva 7. Kombinaattikohtaisen kalibroinnin periaatteet (Lahtinen 2017).	24
Kuva 8. Yhdelmän luonti (SALATTU).	-

Kuva 9. Editor-memo (SALATTU).	-
Kuva 10. Worklist-memo (SALATTU).	-
Kuva 11. WalTest Reader (SALATTU).	-
Kuva 12. Esimerkkisivut raportista (SALATTU).	-
Kuva 13. Tutkimuksen aikataulu.	30
Kuva 14. AutoDELFIA® Neonatal hTSH kit. (Perkinelmer 2017b).	35
Kuva 15. DBS and DBS Puncher® (Perkinelmer 2017b).	36
Kuva 16. AutoDELFIA® -analysaattori (Perkinelmer 2017b).	37
Kuva 17. Prosessikaavio: Nykyinen menetelmä.	41
Kuva 18. WalTest-menetelmä.	41

TAULUKOT

Taulukko 1. Rinnakkaismääritysten toteutus.	30
Taulukko 2. Sidosryhmät.	33
Taulukko 3. WalTest-suunnittelutiedot, kohdat 1-3 (SALATTU)	-
Taulukko 4. WalTest-suunnittelutiedot, pipetointikaavio (SALATTU)	-
Taulukko 5. WalTest-suunnittelutiedot, hajautuskaavio (SALATTU)	-
Taulukko 6. WalTest-suunnittelutiedot; protokolla (SALATTU)	-
Taulukko 7. WalTest-suunnittelutiedot; raportin ohjaus- ja hyväksymisrajat (SALATTU)	-
Taulukko 8. WalTest-suunnittelutiedot; testattavien ohjaus- ja hyväksymisrajat (SALATTU)	-
Taulukko 9. WalTest-suunnittelutiedot; testin komponentit (SALATTU)	-
Taulukko 10. WalTest-suunnittelutiedot; merkitsevät numerot ja VarFit (SALATTU)	-
Taulukko 11. WalTest-suunnittelutiedot; memo ja report (SALATTU)	-

KÄYTETYT LYHENTEET JA SANASTO

AD	AutoDELFLA
GMP	Good Manufacturing Practise
DBS	Dry Blood Spot
KMK	Käyränmuotokalibraattori, sekundäärinen kalibraattori
LIMS	Laboratory Information Management System
LIS	Laboratory Information System
Neo	Neonataali, vastasyntynyt
OOS	Out of Spesification
Outlier	Tasosta suuresti poikkeava mittaustulos
TSH	Tyreotropiini
TK	Tasokalibraattori
QA	Quality, laatu

1 JOHDANTO

Lukijalle: WalTest-ohjelmiston kuvaukset, muokkaukset ja rinnakkaismääritysten tulokset ovat Wallac Oy:n yrityssalaisuuksia, eikä niitä julkaista tässä sähköisessä versiossa.

WalTest-ohjelmisto on Wallac Oy:n kehittämä laboratorion tiedonhallintajärjestelmä, jonka tarkoituksena on tehostaa määrittyskokonaisuuksien tekoa testien aloituksesta aina tulostenkäsittelyyn ja raportointiin asti. Käsitteellä LIMS tarkoitetaan laboratorion tiedonhallintajärjestelmää ja se on laaja ohjelmistoa kuvaava käsite, joka tukee laboratoriotyöskentelyä ja jolla voidaan seurata ja hallita suuria tietomääriä. Laboratorioissa tehdään määrittäksiä, joissa pieneltäkin tuntuva analyysi saattaa saada aikaan valtavan datamäärän. Hyvin toimiessaan tiedonkäsittely ja hallinta ovat niin automatisoituja, ettei käyttäjä joudu kiinnittämään asiaan huomiota, mutta ohjelmiston puuttuessa tai ongelmatilanteissa tiedon hallinnointi manuaalisesti on työmäärältään valtava. Analyyttien ja testimäärien lisääntyessä, referenssimateriaalilaboratorion on löydettävä uusia tapoja työskennellä, tehdä määrittäksiä ja hallinnoida tuloksia.

Ohjelmistojen suunnittelu ja pystytys eivät ole yksinkertaisia asioita, varsinkaan, kun kyse on tietystä, spesifiseen erityisalaan kuuluvasta toiminnosta. Kaupallisia ratkaisuja on tarjolla, mutta myös yritysten itse luomia ohjelmistokokonaisuuksia. Nykyiset LIMS/LIS-ohjelmistot ovat yleisesti ottaen monitasoisia ja laajoja, web-pohjaisia kokonaisratkaisuja, joissa tieto siirtyy selaimen kautta, eikä manuaalista tietojen siirtoa tarvita. Tutkimukset ovat osoittaneet tehokkaiden LIMS-järjestelmien saavan aikaan positiivisia muutoksia laboratoriotyöskentelyssä, kuten ajan säästöä ja fokuoimista tärkeisiin asioihin, sekä virheellisen toiminnan vähenemistä. Oli ratkaisu minkälainen hyvänsä, se vaatii hyvää ohjelmiston hallintaa, ylläpitoa ja aika-ajoin tehtävää päivitystä. Käyttäjien kouluttamisesta muutosten jälkeen on huolehdittava. Käyttöönotto on suunniteltava huolella ja todennettava kaikki ohjelmistoon siirrettävät toiminnot rinnakkaistestauksella, jotta toimivuudesta voidaan olla varmoja.

WalTest-ohjelmiston tarkoituksena on korvata jo vanhanaikainen ja paljon manuaalista työtä vaativa dos-pohjainen laboratoriojärjestelmä referenssimateriaaleille. Kehittämiprojektin tarkoituksena on mallintaa ohjelmiston siirto ja toteuttaa se laajasti käytettävälle AutoDELFIA® Neonatal hTSH-tuotteelle, jota käytetään vastasyntyneen hypotyreoosin seulonnassa. Työssä esitellään tuote ja määrittämenetelmä pohjaksi

ymmärtää testausta ja sen laaja-alaisuutta ja tärkeyttä. WalTest-ohjelmisto kuvataan laajasti ja siihen tehtävät muokkaukset mahdollisimman yksityiskohtaisesti.

2 KEHITTÄMISPROJEKTI

2.1 Kohdeorganisaatio

Wallac Oy on vuodesta 1999 lähtien amerikkalaisomistuksessa ollut turkulainen teknologiayritys, joka kuuluu PerkinElmer konserniin ja sen Life Sciences- yksikköön. Wallac Oy on perustettu 1950 ja alun perin yritys valmisti erilaisia lämpö- ja virtausmittareita, sekä säteilymittareita, jotka myöhemmin aikaansaivat yrityksen menestyksekkäät innovaatiot säteilymittaukseen perustuvien DELFIA®-laitteiden kanssa. Nykyään Wallac Oy:llä on tuotepaneeleita monen eri teknologian saralta aina kolmannen sukupolven DNA-sekvensointimenetelmiin asti. Suurin liiketoiminta-ala on raskaudenaikaiseen- ja vastasyntyneiden seulontaan käytettävien laitteistojen ja kemiallisten ”kittien” valmistaminen. Suurimpia asiakkaita ovat teollisuuden laboratoriot ja sairaalat. Wallac Oy:n liikevaihto vuonna 2016 oli 138 miljoonaa euroa ja henkilöstömäärä noin 550 henkeä. (PerkinElmer Turku Site 2017).

2.2 Työn tausta ja tarve

Wallac Oy:lla on vuonna 2014 kehitetty WalTest-ohjelmisto, jotta paljon manuaalista työtä vaativat määrityskokonaisuudet ja tulostenkäsittelyt voitaisiin siirtää automatisoidumpaan muotoon ja tehostaa tällä tavalla tulosten käsittelyä ja analysointia. Samalla parannetaan luotettavuutta ja vähennetään virheellisen toiminnan riskiä. Referenssimateriaaleilla tarkoitetaan laadunvalvontaan tarkoitettuja kalibraattoreita ja kontrolleja, ns. vertailumateriaaleja, joiden vaatimukset ovat huomattavasti tiukemmat, sekä testausmäärät laajemmat, mitä monilla muilla yrityksessä valmistettavilla tuotteilla. Referenssimateriaaliryhmä valmistaa ja analysoi yrityksen, lähes sadan analyytin (tuotteen), referenssimateriaalit ja näin ollen tulosten manuaalinen käsittely, tarkastelu ja jatkosyöttö vaativat paljon työtunteja. Osassa yrityksen toiminnoista on jo siirrytty käyttämään WalTest-ohjelmistoa ja tämän kehittämisprojektin tarkoituksena on siirtää neonataali TSH referenssimateriaalien tulostenkäsittely WalTest-ohjelmaan ja samalla mallintaa ohjelmiston käyttöönotto AutoDELFIA®-teknologiaa käyttäville referenssimateriaaleille. Referenssimateriaalien tulostenkäsittely pohjautuu tällä hetkellä pääasiassa jo vanhanaikaisten dos-pohjaisten MultiCalc-ohjelmien toimitaan, jotka pystyvät järjestämään arvoja haluttujen

pipetointikaavioiden mukaan, laskemaan keskiarvoja ja hajontalukuja. Tämän jälkeen tuloksia tarkastellaan ja käsitellään manuaalisesti sekä syötetään excel-taulukoihin, jotta kaikki tarvittavat parametrit saadaan laskettua. Tämä on virhealtista, sekä datamäärän jatkuvasti lisääntyessä, myös erittäin työlästä.

3 KEHITTÄMISPROJEKTIN TARKOITUS JA TAVOITE

Kehittämiprojektin tarkoituksena on siirtää ja mallintaa AutoDELFIA-tekniologialla määritettävien Neo-hTSH referenssimateriaalien määrittäminen ja tulostusanalyysi WalTest-ohjelmistoon. Tutkimuksen tavoitteena on WalTest-ohjelmiston käyttöönotto Neo-hTSH käyränmuoto- ja tasokalibraattoreille ja samalla mallintaa käyttöönotto myös muille referenssimateriaaleille.

3.1 Tutkimustehtävät

Kehittämiprojektin tutkimustehtävät:

1. Miten WalTest-ohjelmistoa pitää muuttaa, jotta referenssimateriaalien tuloksia voidaan käsitellä WalTest-ohjelmistolla?
2. Miten tulosten käsittely muuttuu, kun siirrytään käyttämään WalTest-ohjelmistoa?
 - 2.1. Miten tulostus muuttuu?
 - 2.2. Miten tulosten raportointi muuttuu?
3. Miten tulokset muuttuvat, kun siirrytään käyttämään WalTest-ohjelmistoa?

3.2 Aiheen rajaus

Vaikka hyvää tutkimustehtävää voi olla vaikea määrittää, sen tulisi kuitenkin olla muodoltaan yksiselitteinen ja selkeä, sekä sisältää kiteytyksen siitä, mitä aiheesta halutaan tietää ja tutkia. Tutkittavan aiheen ei tule olla liian laaja tai massiivinen, muttei mielellään myöskään pintaraapaisu suuresta kokonaisuudesta, vaan mieluummin perusteellisempi, kapeamman osa-alueen kattava aihe. (KvaliMOTV.) Aihetta on lähdetty rajaamaan siten, että kehitysprojektin testattavaksi ja analysoitavaksi analytyiksi WalTest-ohjelmaan on valittu neonataali human thyroid stimulating hormone (Neo hTSH). Neo TSH on suuren volyymin tuote. Neo TSH kittejä eli testikokonaisuuksia Wallac Oy valmistaa vuosittain yli 60 000 kpl (Luoto 2017). Tällä analytyillä on kolmenlaisia referenssimateriaaleja, jotka ovat tasokalibraattorit 1-4, QA-

kontrollit 1-2, sekä käyränmuotokalibraattorit A-F. Tässä tutkimuksessa keskitytään näistä kahteen eli Neo TSH-tuotteen käyränmuoto- ja tasokalibraattoreihin.

4 TYÖN TEOREETTISET LÄHTÖKOHDAT

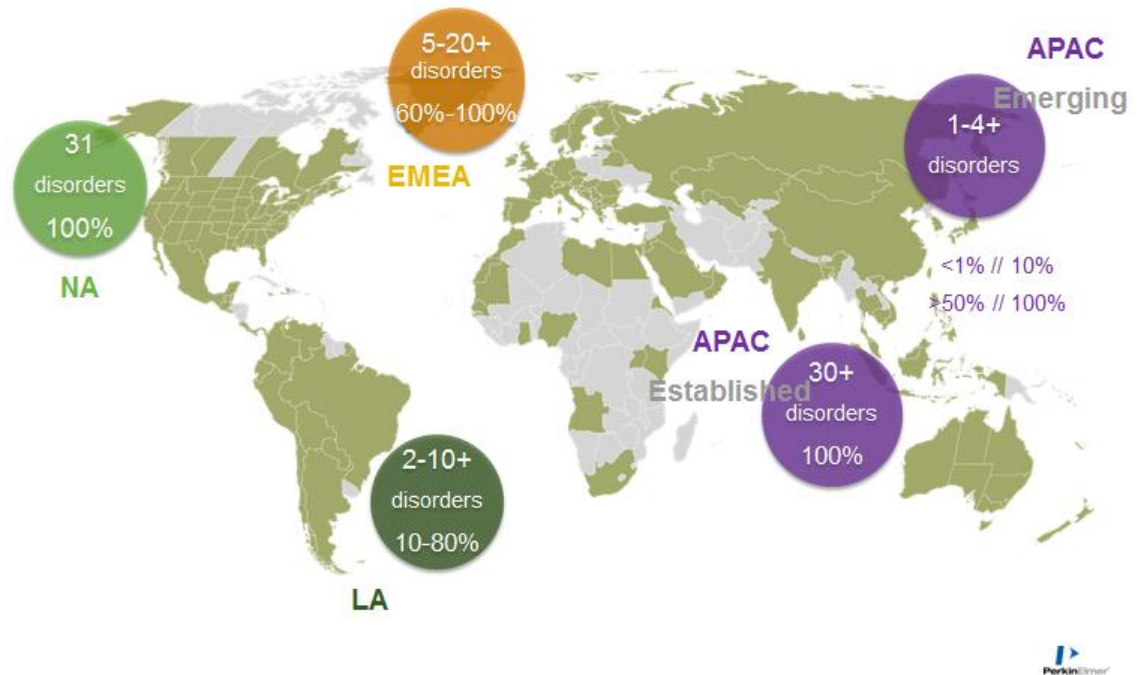
4.1 Neonataali seulonta

Neonataali- eli vastasyntyneiden seulonta on ennaltaehkäisevän terveydenhuollon muoto, jossa vauvat testataan elämänsä ensimmäisinä päivinä vakavien, mutta hoidettavissa olevien aineenvaihduntasairauksien osalta, joista tärkeimmät oireet eivät vielä ole ilmeisiä. (Perkinelmer 2017a). Seulonta ei aiheuta vauvalle merkittävää haittaa, sillä se tehdään muutamasta veripisarasta, jotka otetaan imupaperille ihopistoksella kantapäästä (kuva 1). Mikäli seulontatulos on poikkeava, perheeseen otetaan heti yhteyttä jatkotutkimuksia varten. Suurin osa lapsista on täysin terveitä, sillä kyse on suhteellisen harvinaisista sairauksista, vaikkakin monesti erittäin vakavista. Niillä harvoilla vauvoilla, joilla havaitaan jatkotutkimustenkin jälkeen joku näistä sairauksista, seulonta ja varhainen diagnoosi voivat pelastaa koko elämän. Seulontatutkimuksen avulla diagnoosi on mahdollista tehdä riittävän varhain, jolloin nopea hoidon aloitus lieventää tai estää kokonaan lapsen kehityksen häiriön. (SASKE 2017.)



Kuva 1. Vastasyntyneen ihopistosnäyte (VSSHP 2017).

Wallac Oy on maailman johtava neonataalidiagnostiikkaan tarkoitettujen tuotteiden valmistaja. Maailman 134 miljoonasta vuosittain syntyvästä vauvasta 50 miljoonaa vauvaa seulotaan ja seulottavien tautien määrä vaihtelee maittain yhdestä yli kolmeen kymmeneen seulottavaan sairauteen. (Luoto 2017; Perkinelmer 2017a.) Kuvassa 2 on kuvattu maailmanlaajuisesti seulonnan ja seulottavien sairauksien määrä.



Kuva 2. Vastasyntyneiden seulonta maailmanlaajuisesti (Luoto 2017).

Perkinelmer-konsernin valmistamilla seulontatuotteilla löydetään keskimäärin 70 vastasyntyntä joka päivä, jotka voidaan hoitaa ja pelastaa kehityshäiriöltä tai pahimmassa tapauksessa kuolemalta (Luoto 2017).

4.2 Vastasyntyneiden hypotyreoosi

Kilpirauhanen on suuri rauhanen, joka tuottaa kilpirauhashormoneja, jotka säätelevät aineenvaihduntaa ja ovat välttämättömiä kasvulle ja keskushermoston kehitykselle. Vastasyntyneiden hypotyreoosi eli synnynnäinen kilpirauhasen vajaatoiminta on jo satoja vuosia tunnettu sairaus, jossa vastasyntyneen lapsen kilpirauhanen joko puuttuu täysin tai on alikehittynyt tai vajaasti toimiva. Synnynnäisen kilpirauhasen vajaatoiminnan esiintyvyys Suomessa ja maailmalla on 1:2000 – 1:3500 ja yleisin syy sairastumiseen on kilpirauhasen kehityshäiriö, jonka esiintyvyys on n. 85 % potilaista. (Newborn Screening Today 2011.)

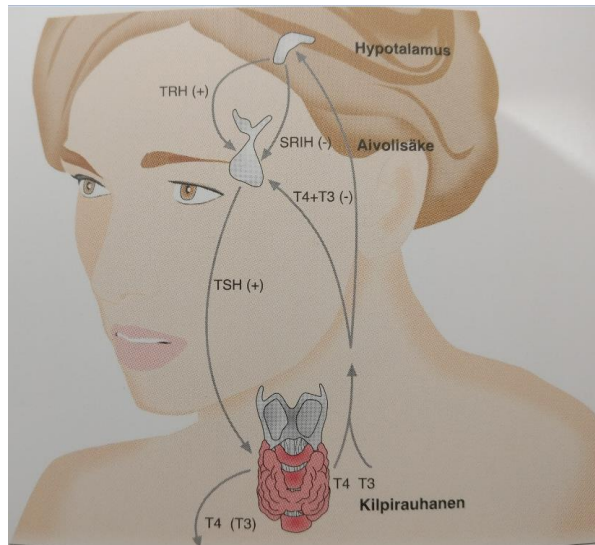
Hoitamattomana synnynnäinen hypotyreoosi aiheuttaa pysyviä neuro-kehityshäiriöitä, jotka aikaansaavat vaikean kasvuhäiriön ja pysyvän kehitysvammaisuuden. Nämä voidaan estää mahdollisimman varhain aloitetulla hormoni- korvaushoidolla. Taudin

toteaminen vastasyntyneellä on hyvin vaikeaa, sillä oireet eivät ole helposti havaittavissa ja 95% sairastuneista ei havaita mitään näkyviä oireita ennen diagnoosia. Tämän vuoksi esimerkiksi Suomessa seulotaan kaikki vastasyntyneet hypotyreoosin varalta. Synnynnäiseen kilpirauhasen vajaatoimintaan liittyviä oireita ja löydöksiä voivat olla esimerkiksi yliaikainen raskaus, hidastunut luuston kehitys, hidastunut pituuskasvu, keltaisuus, turvotus, suuri kieli, vatsan pulleus, kuiva, hilseilevä ja marmoroitunut iho, hypotonia sekä suuri päänympärysmitta. Myöhemmässä vaiheessa myös huono ruokahalu, letargia eli sairaanomainen horros, hypotermia, ihon laukkuus sekä ummetus. (Newborn Screening Today 2011; Niinikoski & Näntö-Salonen.)

4.3 Kilpirauhanen

Kilpirauhanen kuuluu sisäeritysrauhasiin ja on siten osa ihmisen endokriinistä järjestelmää. Kilpirauhanen sijaitsee kaulalla ja sen aihe voidaan havaita jo neljän viikon ikäiseltä sikiöltä, mutta epiteelin paksuuntuma ei tässä vaiheessa ole vielä erilaistunut toiminnallisesti, vaan kilpirauhaselle ominainen follikkelirakenne alkaa muodostua sikiön ollessa noin 10 viikon ikäinen. Follikkelisolut sijaitsevat kilpirauhasen pienissä rakkuloissa ja ne tuottavat kilpirauhashormoneja, jotka varastoituvat rakkuloihin tyreoglobuliiniin sitoutuneena. Kilpirauhasen follikkelisolut ottavat ihmisen verenkierrosta sisäänsä jodia, jonka saanti on välttämätöntä normaalin kilpirauhashormonien tuotannolle. Verenkierrossa kyseiset hormonit ovat sitoutuneina pääosin veren plasmassa oleviin valkuaisaineisiin, kuten kilpirauhashormoneja sitovaan albumiiniin ja globuliiniin. Vain vapaat eli sitoutumattomat kilpirauhashormonit toimivat eli sitoutuneet hormonit toimivat eräänlaisena varastona, joista ne tarvittaessa puretaan joko tarpeen mukaan elimistön omasta vaikutuksesta tai lääkkeiden, kuten aspiriinin avulla. (Kilpirauhanen 2012; Soppi 2013.)

Hypotalamus ja aivolisäke osallistuvat kilpirauhasen toiminnan säätelyyn ns. takaisinkytkennän (kuva 3) kautta. Ensisijaisesti säätelyyn osallistuu aivolisäkkeen erittämä, kilpirauhasta stimuloiva hormoni TSH (tyreotropiini), jonka tuotantoa säätelee hypotalamuksesta erittyvä THR (thyreotropin – releasing hormone). Kilpirauhasen tuottamat hormonit vaikuttavat myös toisinpäin eli aivolisäkkeen ja hypotalamuksen tuottamien säätelijähormonien eritykseen. (Välimäki ym. 2009, Soppi 2013).



Kuva 3. Takaisinkytkentä (Soppi 2013).

4.3.1 Aivolisäke ja human thyroid stimulating hormone (hTSH)

Aivolisäke eli hypofyyysi on kaksijakoinen, erittäin pieni, vain noin puoli grammaa painava umpirauhanen. Pienestään koostaan huolimatta sillä on monta erittäin keskeistä tehtävää elimistön normaalin hormonitoiminnan kannalta ja sen toimintaa säätelee hypothalamus. Se sijaitsee melko keskellä päätä, silmien takana kitaluun etummaisessa syvennyksessä. Aivolisäkkeen etulohko muodostaa noin 80% koko aivolisäkkeestä ja se koostuu pääasiallisesti rauhaskudoksesta, jossa aivolisäkehormonit muodostuvat. (Välimäki ym. 2009; Soppi 2013.)

Yksi merkittävä aivolisäkkeen syntetisoima hormoni on TSH eli tyreotropiini, joka on rakenteeltaan glykoproteiini ja koostuu α - ja β -alaysiköistä, jotka yhteistoiminnallaan kykenevät sitoutumaan kilpirauhasen TSH-reseptoriin ja sitä kautta aktivoimaan kilpirauhasen toimintaa. TSH:ta erittyy sykäyksittäin ja sen taso vaihtelee vuorokaudenajan ja ihmisen uni-valve-rytmin mukaan. Tyreotropiinin säätely on hyvin tarkkaa ja pienikin muutos kilpirauhashormonien pitoisuuksissa heijastuu nopeasti TSH:n eritykseen. TSH:n eritystä säätelee tyreotrooppisten solujen dejodinaatio, mutta myös somatostatiini ja dopamiini estävät TSH:n eritystä. TSH-pitoisuus kohoaa kilpirauhasen vajaatoiminnassa sekä muissa kilpirauhashäiriöissä, sillä elimistö pyrkii palauttamaan hormonien tasapainon aktivoimalla kilpirauhasta ja lisäämällä TSH:n eli kilpirauhasta stimuloivan hormonin eritystä. Tästä syystä laboratorionkokeissa havaitaan

suurentunut seerumin TSH-pitoisuus (>10mU/l). Vastasyntyneiden seulontaraja napaverestä on TSH > 30mU/l. (Välimäki ym. 2009; Soppi 2013.)

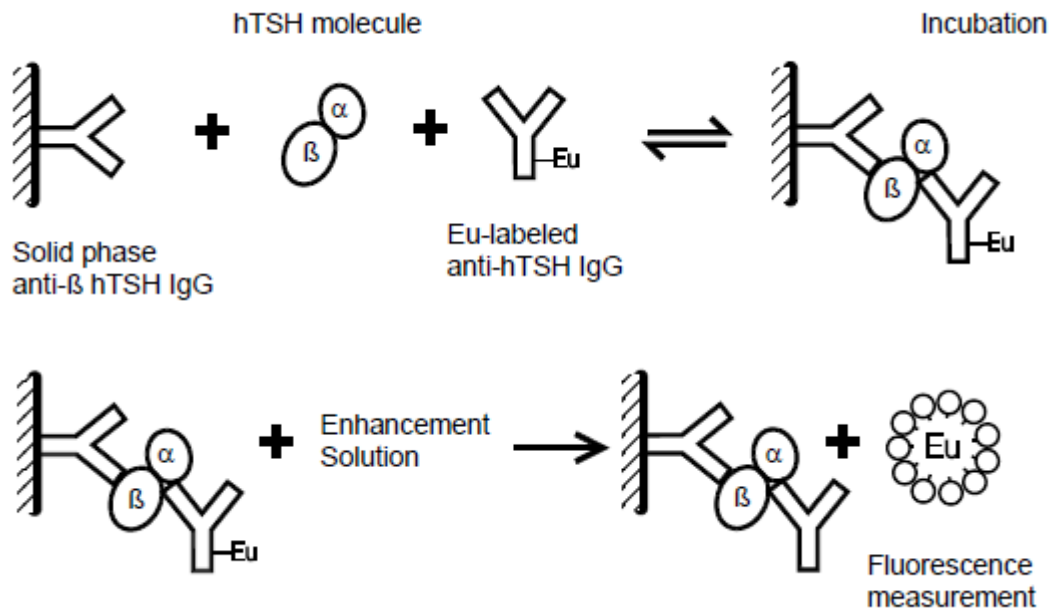
4.4 Immunokemia

Immunokemiallisissa määryksissä hyödynnetään vasta-aineiden ja antigeenien välisiä immunologisia reaktioita. Immunokemialliset menetelmät perustuvat yleensä antigeenien tai vasta-aineiden leimaamiseen jollain mitattavissa olevalla merkkiaineella, jolloin puhutaan leimamenetelmistä. (Meri 2011.) Yhdistettä, joka aiheuttaa elimistössä immuunivasteen, kutsutaan antigeeniksi. Antigeenit voivat olla elimistöön normaalisti kuuluvia tai ulkopuolisia molekyyliä. Usein antigeenit ovat mikrobeja tai niiden osia ja ne aktivoivat elimistön puolustusjärjestelmän aiheuttaen immuunireaktion. Autoimmuunisairauksissa antigeenit ovat elimistön omia rakenteita ja ne voivat olla esimerkiksi entsyymejä tai valkuaisaineita. Immunokemiallisissa määryksissä reaktiot perustuvat antigeenien spesifiseen tunnistamiseen vasta-aineiden avulla. (Haapala 2010.)

Immunokemiallisia menetelmiä käytetään lääketieteellisissä laboratoriosovelluksissa muun muassa hormonien, proteiinien ja lääkeaineiden määryksiin. Menetelmät ovat laajasti käytettyjä niiden tehokkuuden ja spesifisyyden vuoksi ja valtaosa kliinisesti merkittävistä hormonimääryksistä tehdään immunokemiallisilla menetelmillä. Immunokemialliset menetelmät ovat verraten nopeita, yksinkertaisia ja edullisia toteuttaa. (Stenman & Hämäläinen 2010.)

4.5 DELFIA®- teknologia

DELFIA-määrykset ovat immunomääryksiä, jossa määrytys perustuu Wallac Oy:n vuosikymmeniä vanhaan, jo 80-luvulla kehitettyyn DELFIA-teknologiaan (engl. Dissociation Enhanced Lanthanide Fluoroimmunoassay) (Kuva 4.) (Soini ym. 1983).



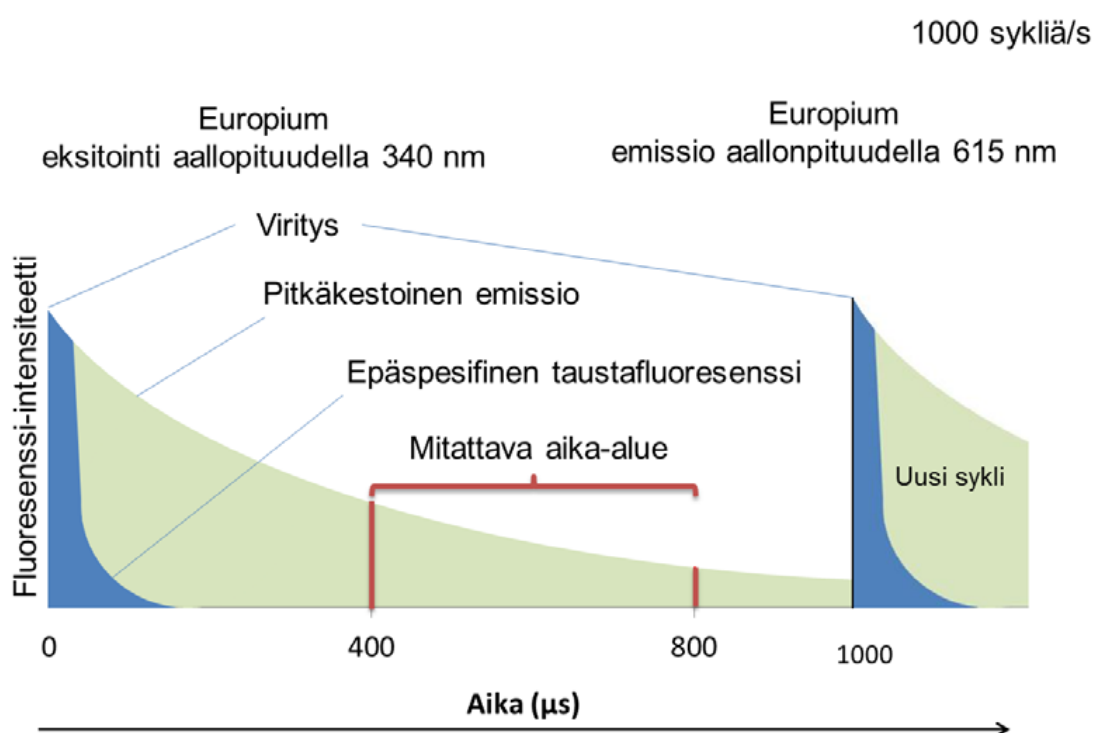
Kuva 4. Neo TSH määrittämisen menetelmäperiaate (Instruction for use).

Menetelmässä hyödynnetään lantanidimetallien (maametallien) kelaatteja (Europium, Samarium, Terbium). Kelaatit toimivat leimoina (fluoroforeina), jotka sitoutuvat yhdisteisiin tai biomolekyyleihin. Leiman tuottama signaali mitataan aikaerotteisella fluorometrialla (TRF = Time-Resolved Fluorometry). (Hemmilä ym. 1984.)

Kaksoisvasta-ainetekniikassa luodaan ns. sandwich -rakenne, jossa käytetään kahta eri vasta-ainetta. Tämä edellyttää antigeeniltä riittävän suurta kokoa, jotta se pystyy sitomaan kaksi vasta-ainetta samanaikaisesti. Toinen vasta-aineista on sidottu kiinteään faasiin ja toinen on vapaana liuoksessa. (Halonen 2004.)

AutoDELFIA Neonatal hTSH -määrittäminen perustuu juuri tämänkaltaiseen suoraan sandwich-tekniikkaan, jossa kaksi monoklonaalista vasta-ainetta (peräisin hiiristä) kohdistetaan kahta erillistä antigeenin sitoutumispaikkaa vastaan. Toinen vasta-aine on sidottu kiinteään faasiin eli 96-kuoppalevyn pohjalle ja toinen on europium -leimattu monoklonaalinen vasta-aine. Kontrollien ja näytteiden sisältämä antigeeni sitoutuu molempiin vasta-aineisiin ja koko määrittäminen vaatii vain yhden inkubointivaiheen. Delfia mittaliuos (enhancement solution) erottaa europium-ionit leimatusta vasta-aineesta liuokseen, jossa ne muodostavat erittäin fluoresoivia kelaatteja. Tämän jälkeen fluoresenssi voidaan mitata jokaisesta kuopasta ja fluoresenssisignaali on suoraan verrannollinen näytteen hTSH-pitoisuuteen. (Instructions for use.)

Europium-leimalla on iso Stokesin siirtymä eli pitkä eksitaatio -ja emissioaallonpituuden ero. Leima tuottaa signaalia virityksen jälkeen suhteellisen pitkään, noin 1 ms ajan. Signaalin on laaduton luku signaalia sekunnissa, CPS (*engl. counts per second*). Näiden ominaisuuksien ansiosta fluoresenssimittaus on suositeltavaa tehdä aikaerotteisena, jolloin analyysierkkyys on parempi epäspesifisen fluoresenssin eli taustan sammuttua. Kuvassa 5 on esitelty aikaerotteisen mittauksen periaate.



Kuva 5. Aikaerotteisen fluorometriamittauksen periaate (Vasta-ainemääritys 2017).

Wallac Oy:n kehittämä Neo TSH –analyysi on IFMA- (eng. Immunofluorometric assay) tyyppinen määrittäminen. Fluoresenssi aikaansaadaan viritysvälillä, jonka avulla molekyylin tietyt elektronit virittyvät korkeammalle energiatasolle ja laite detektoi viritystilän purkautuessa syntyvän säteilyn intensiteettiä aallonpituuden funktiona. Viritystilä saadaan aikaan ksenonlamppua apuna käyttäen, jolla mahdollistetaan voimakas valointensiteetti. Viritysvälillä valitaan monokromaattorilla haluttu aallonpituus ja se ohjataan mitattavaan näytteeseen. (Jaarinen & Niiranen 2005; Perkinelmer 2017b.)

DELFLIA-määrityksille on ominaista laaja mittausalue, erittäin suuri herkkyys ja joustavuus, jotka saadaan aikaan käyttämällä hyväksi lantanoidien viivästynyttä fluoresenssiä, jolloin määrittystä häiritsevä taustafluoresenssi vähenee. (Åkerman 2010.) DELFLIA-teknologiaa on tuotteistettu laajasti ja Neo-hTSH on yksi sen myydyimpiä tuotteita.

4.6 Referenssimateriaalit

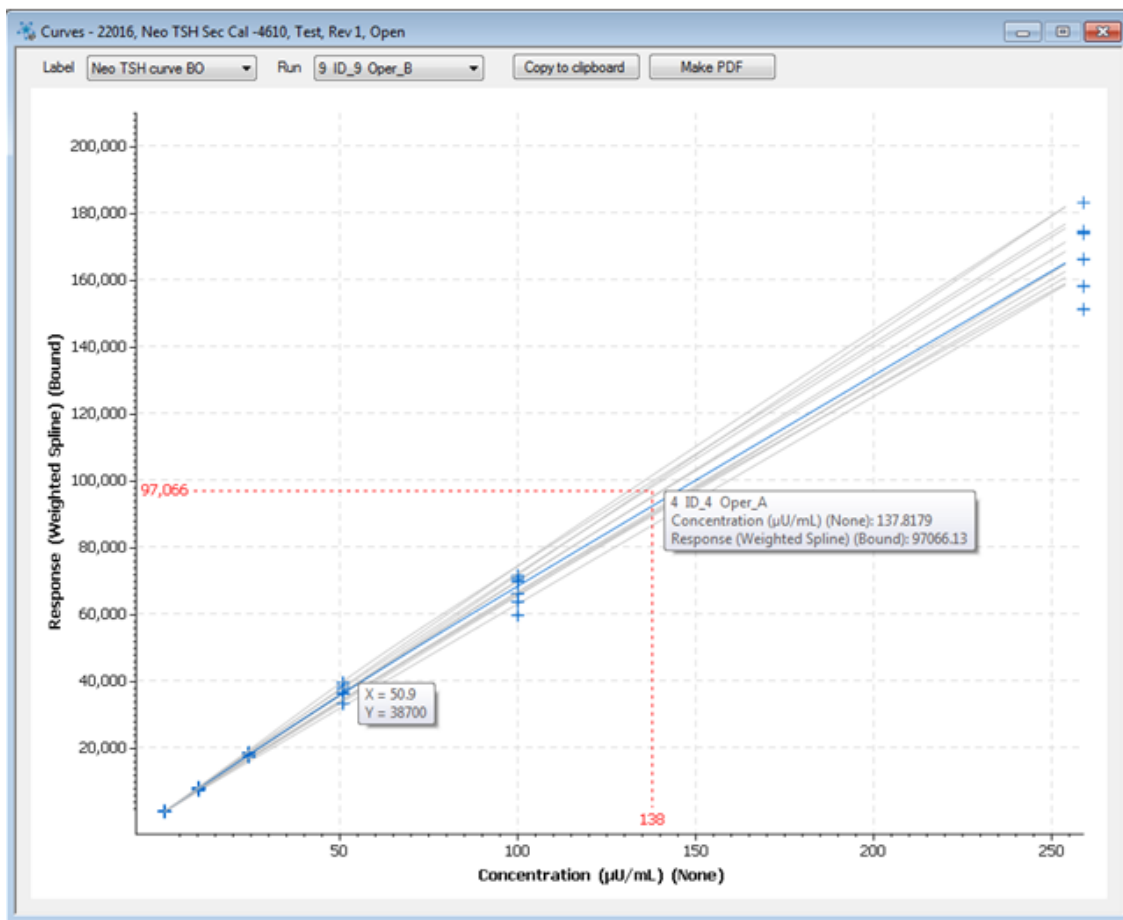
Referenssimateriaalia kuvaillaan kirjallisuudessa seuraavalla määritelmällä: "Varmennettu vertailuaine, jota seuraa todistus ja jonka yksi tai useampi ominaisarvo on varmennettu menettelyllä, jossa syntyy jäljitettävyyttä sen mittausyksikön tarkkaan toteutukseen, jonka suhteen ominaisarvo on ilmaistu ja jossa kullekin varmennetulle arvolle annetaan tiettyä luottamustasoa vastaava epävarmuus" (Tieteen termipankki 2017).

Jokaiselle analyyttille, jonka pitoisuutta halutaan mitata joko ihmisestä, maaperästä tai eliöstä, pitää löytyä referenssi- eli vertailukohde, jossa yhden tai useamman analyytin pitoisuus on tunnettu niin, että materiaalia voidaan käyttää mittauslaitteen tai mittausmenetelmän arviointiin ja materiaalien määrittämiseen. Diagnostiikka-alalla, kuten terveydenhuollossakin, määrityslaitteiden ajantasainen huolto ja kalibrointi on ehdottoman tärkeää. Näistä huolimatta jokaiseen määrittämiseen on saatava mukaan kontrolli (referenssi), jonka pitoisuus on tunnettu niin, että materiaalia voidaan käyttää mittauslaitteen ja mittausmenetelmän arviointiin, sekä vielä pitoisuudeltaan tuntemattomien materiaalien määrittämiseen. Vertailu- eli referenssimateriaalin tulisi olla käyttötarkoitukseensa sopiva siten, että sen matriisin ja tarkkuuden tulisi vastata käyttökohdetta, sekä menetelmän vaatimia luotettavuustavoitteita. Ideaalinen referenssimateriaali olisi sertifioitu ja mahdollisimman samankaltainen tutkittavan analyytin kanssa. Tällaisten tuotteiden löytäminen kaupallisilta markkinoilta on haastavaa ja kallista ja siksi Wallac Oy valmistaa tärkeimmät referenssimateriaalinsa itse lisäämällä näytteenkaltaiseen matriisiin mitattavaa analyyyttiä. (Jaarinen & Niiranen 2005.)

4.6.1 Primääri- käyränmuoto- ja tasokalibraattorit

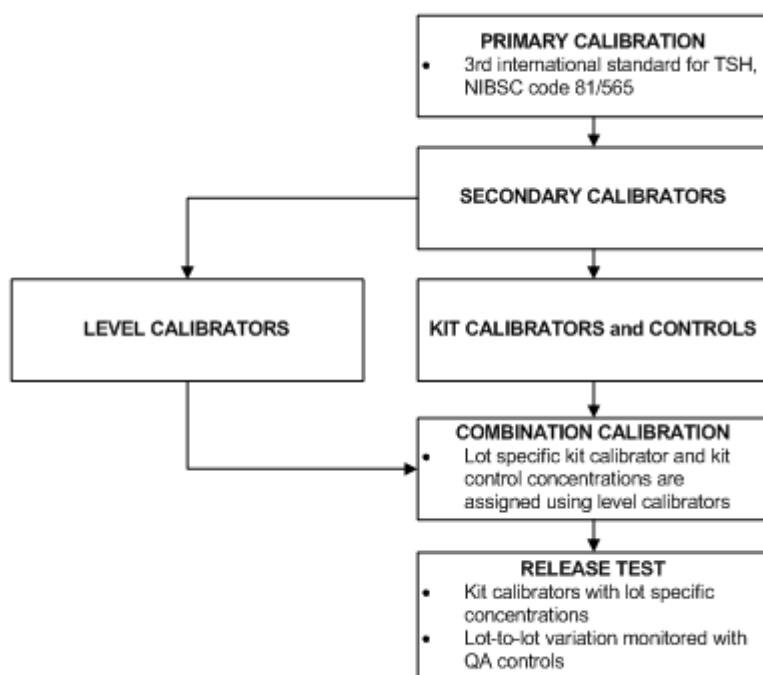
Primääristen kalibraattorien avulla varmistetaan tuotteen kalibroinnin jäljitettävyys ja seurataan tuotteen tasoa pitkällä aikavälillä. Primäärinen kalibraattori valmistetaan kansainvälisesti hyväksytystä referenssimateriaalista (WHO, NIST), kun tällainen on saatavilla. Jos kansainvälistä materiaalia ei ole, suositeltavaa olisi käyttää gravimetriaan ja spektrofotometriaan perustuvia menettelyjä. Neo TSH-analyytillä primäärikalibraattorien valmistukseen käytetään kansainvälistä WHO 3rd International Standard for TSH 81/565 –standardia. (Kittikalibroinnin perusteet 2016; Lahtinen 2017.)

Primäärikalibraattoreiden valmistus on työlästä ja arvokasta, joten siksi niitä ei haluta käyttää rutiinituotannon toiminnassa, vaan lähinnä tasontarkistusten ja ongelmanselvittelyjen yhteydessä. Tämän vuoksi valmistetaan sekundaarinen kalibraattori - josta käytetään myös nimitystä käyränmuotokalibraattori - joka on kalibroitu primääristä kalibraattoria vasten. Sekundääriset - eli käyränmuotokalibraattorit voidaan valmistaa myös edellisen käyränmuotokalibraattorierän avulla. Käyränmuotokalibraattoreja käytetään myytävien kittien standardien ja kittikalibraattoreiden valmistamisessa. Asiakas määrittää omat kliiniset näytteensä ja ajokontrollinsa näitä kitissä mukana olevia standardeja tai kalibraattoreita vasten. Käyränmuoto- ja kittikalibraattoreiden pääasiallisena tehtävänä on muodostaa levy- eli testikohtainen käyrä, jota vasten muut kalibraattorit ja kontrollit saavat pitoisuutensa (Kuva 6). Käyränmuotokalibraattorit kattavat mittausalueen yli kittikalibraattorien/-standardien samoin kuin primäärikalibraattorit. (Kittikalibroinnin perusteet 2016; Lahtinen 2017.) Kuva 6 havainnollistaa, miten kalibraattori piirretään pisteestä pisteeseen säädettyjen arvojen ja trimmatusta signaalien keskiarvosta saatujen signaalien avulla. Lopullinen käyrä luodaan spline-tasoitettulla menetelmällä. Kaikille testissä mukana oleville kalibraattoreille ja kontrolleille luetaan X-akselilta pitoisuudet signaalitason mukaisesti. (Perkinelmer 2010.)



Kuva 6. Kalibraattorikuvaaja (WalTest).

Kittikalibraattorit saavat varsinaiset, kittilottikohtaiset arvonsa tasokalibraattoreita vasten. Tasokalibraattoreiden tarkoituksena on nimensä mukaisesti tasata eri komponenttilottien eli erien vaihtelun aiheuttamaa kitin tason heilahtelua siten, että taso pysyisi mahdollisimman tasaisena erästä toiseen. Tasokalibraattoreiden matriisi pyritään valitsemaan mahdollisimman potilasnäytteen kaltaiseksi ja säätämään niiden mittausalue kliinisesti merkittävälle alueelle. Tasokalibraattorit saavat arvonsa käyränuotokalibraattoreita vasten. Kuvassa 7 on kuvattu vielä kalibraattorien järjestys ja pääasiallinen tarkoitus. (Kittikalibroinnin perusteet 2016; Lahtinen 2017.)



Kuva 7. Kombinaattikohtaisen kalibroinnin periaatteet (Lahtinen 2017).

4.7 Laboratorion automatisointi

Laboratorioiden automatisoinnin historia ulottuu 1950-luvulle, kun ensimmäinen automatisoitu mekaaninen AutoAnalyzer kehitettiin mittaamaan veren urea- ja glukoosipitoisuutta jatkuvavirtausperiaatteella. Laboratoriodiagnostiikassa alkoi 1970-luvulla uusi aikakausi, kun mekaaniset analyttiset laitteet kytkettiin uusiin moderneihin tietoteknisiin laitteisiin ja niiden tietokantoihin. Näiden laitteiden myötä vähenivät manuaalisen pipetointi, inkubointi ja mittaus. 1980-luvulle tultaessa laboratorioiden automatisointi oli täydessä vauhdissa ja suuret laitevalmistajat, kuten Hitachi, toivat markkinoille täysautomaattisia laitteita ja tietokoneiden myynti alkoi olla laaja-alaista. 1990-luvulle tultaessa kiinnostus automatisointia kohtaan kiihtyi kiihtymistään, kun havaittiin automaation johtavan työvoiman parempaan hyödyntämiseen, laboratoriotulosten laadun parantumiseen, vastausaikojen lyhenemiseen ja työturvallisuuden kohentumiseen. Samaan aikaan analyysilaitteistojen valmistajat alkoivat valmistaa laitteistojen ohella myös automaattioratkaisuja valmistamiinsa laitteisiin. 2000-luvulle tultaessa täysautomaatiikan merkitys on muuttunut siten, että myös tulokset käsitellään automaattisin keinoin. Tulosten manuaalinen käsittely tässä

vaiheessa on tarpeetonta, kun LIS/LIMS-järjestelmään syötetyt, käyttäjän määrittelemät raja-arvot eivät ylity ja tulokset ovat niille määriteltyjen algoritmien kriteereissä. Ohjelmisto ilmoittaa ylittyvistä tuloksista ja näin ollen huomio voidaan kiinnittää juuri oikeaan asiaan eli sellaiseen, joka vaatii manuaalista käsittelyä ja poikkeavan tuloksen syyn selvittelyä. Esimerkiksi immunokemiallisille mittauksille ominaisiin, analyttisistä virhelähteistä johtuviin analyysiä häiritseviin tekijöihin, joita ei voida poistaa automatisoinnin avulla, voidaan kiinnittää helpommin huomiota, kun ohjelmisto ilmoittaa outlieriestä ja aikaa vapautuu muusta, manuaalisesta toiminnasta tämän tyyppiseen tulosten tarkasteluun. (Puustinen 2014.)

Niin klinisen kemian- kuin tutkimuslaboratorioissakin automatisaatiolla on pystytty saamaan aikaan huomattavia kustannussäästöjä. Sarkozin ym. ovat tutkimuksessaan todenneet laboratoriomääritysten yhden testin halventuneen keskimäärin yli viisinkertaisesti kolmessa vuosikymmenessä. Kun virheille alttiit vaiheet on voitu korvata automatisaatiolla, on päästy suuresta osasta laboratoriovirheitä eroon ja henkilökunnan ajan vapautuessa manuaalisesta työstä, on voitu kiinnittää huomiota olennaisempiin ja vaativampiin työvaiheisiin. Laboratorioiden tehokkuus ja sitä myötä analysoinnin nopeus ovat lisääntyneet samalla kun työolot ja työturvallisuus ovat parantuneet. (Puustinen 2014.)

4.8 LIMS

LIMS (Laboratory information management system) eli laboratorion tiedonhallintajärjestelmä on nykyaikaisessa laboratoriossa erittäin tärkeä osa-alue ja informaatioteknologian toimivuus on automaation toimivuuden kannalta kriittinen elementti. LIMS on laaja ohjelmistoa kuvaava käsite, joka tukee laboratoriotyöskentelyä ja jolla voidaan seurata ja hallita suuria tietomääriä. Se toimii mittausprosessin tuloksena syntyvien tietojen jäljitettävyyden ja integroinnin välineenä ja varmistaa analyysin oikeellisuuden sekä ilmoittaa virheistä tai tuloksista raja-arvojen ulkopuolella. Laboratorioanalyyseistä syntyvän datan määrä on nykypäivänä niin suuri, että manuaalisin metodein sen hallinta ei ole mahdollista järkevällä nopeudella. Tähän tarkoitukseen vaaditaan tiedon ohjaukseen, siirtoon ja käsittelyyn erikoistunut ohjelmisto. LIMS:n avulla voidaan nopeuttaa prosesseja poistamalla ylimääräisiä vaiheita, jossa tuloksia tulostetaan, tarkastellaan ja syötetään manuaalisesti tietokoneelle. Kun mittalaitteet saadaan kytkettyä suoraan verkkoon ja niitä ohjataan LIMS:in kautta, joka tekee tuloksille tarvittavat laskutoimitukset ja piirtää halutessaan datasta kaaviokuvat, ollaan tulostenkäsittelyn laadussa aivan eri tasolla verrattuna manuaalisyöttöön. (Sapio Sciences 2017.)

LIMS-järjestelmän elinkaari voi olla vuosikymmeniä, joten sen pystyttämiseen ei pidä lähteä riittämättömin tiedoin. Ennen suunnitteluvaihetta olisi oltava näkemys siitä, miten näytevirta tulee kulkemaan laboratorion läpi ja siitä edelleen loppuraportiksi. Toki pidemmän aikaa olleet järjestelmät vaativat ylläpitoa ja kehitystä koko elinkaarensa ajan. Wallac Oy:n tuotteet edustavat diagnostiikka-teollisuutta, joiden tuotteita käytetään lääketieteellisiin- ja siihen rinnastettaviin testauksiin. Näiltä vaaditaan dokumentoinnin osalta GMP:n noudattamista, sekä kaikkien työvaiheiden tulee vastata laatujärjestelmien vaatimuksia.

Ensimmäiset tiedonhallintajärjestelmät kehitettiin 1970-luvulla ja ne olivat yritysten itse kehittämiä. Kaupallisia ratkaisuja alkoi tulla markkinoille 1980-luvulla ja olivat yleensä tiettyjen analyysilaitteiden valmistajien suunnittelemia. Wallac Oy kehittää ja valmistaa itse valtaosan tuotteistaan eli määrityslaitteet ja niissä käytettävät kitit sekä kehittää näihin itse myös tarvittavat ohjelmistot. 2000-luvulle tultaessa järjestelmät olivat muuttuneet joustavammiksi ja useimmat olivat jo web-pohjaisia ja tarjosivat webin kautta myös järjestelmän asennuksen, ylläpidon ja käytön. (Çagındı & Ötleş 2004.)

Tänä päivänä LIMS-projekteja löytyy eri lähteistä satoja ja erilaisia kaupallisia LIMS-sovelluksia vähintäänkin saman verran. Kaupallisista LIMS-sovelluksista voidaan mainita ainakin Softwarepoint ja Sapio Sciences. Yhteistä LIMS- tutkimusten lopputuloksille on kustannustehokkuuden nousu ja ajan säästö. Toki pienemmät ja tiettyyn erityisalaan kuuluvat laboratoriot suosivat edelleen myös ns. ”in-house”-järjestelmiä, sillä kaupalliset versiot saattavat olla pienille toimijoille liian kalliita.

5 WALTEST-OHJELMISTO (SALATTU)

5.1 WalTest-ohjelmiston kuvaus (SALATTU)

6 KEHITTÄMISPROJEKTIN TUTKIMUKSELLINEN OSIO

6.1 Tutkimusmenetelmä

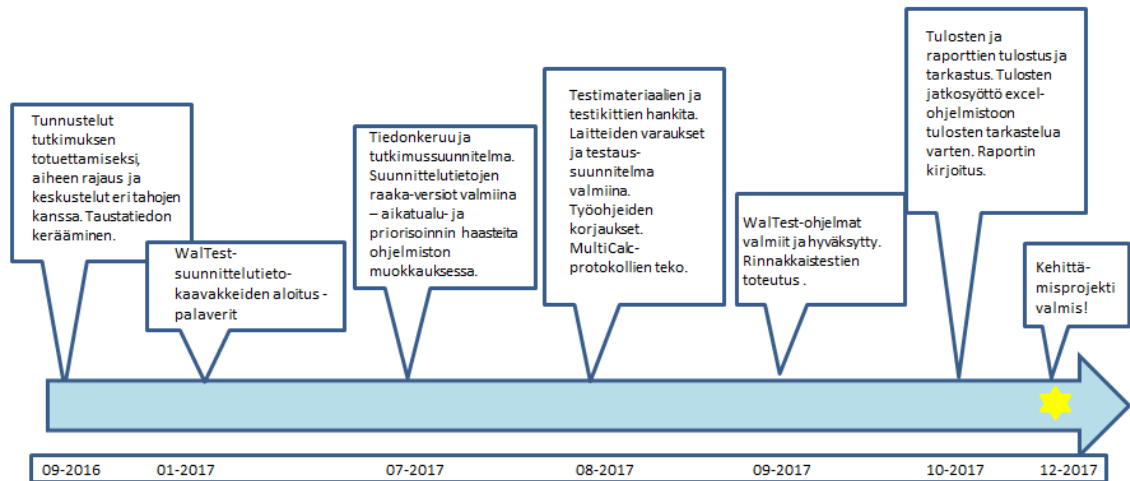
Tämän tutkimuksen tutkimustehtävät keskittyvät Neo-hTSH referenssimateriaalien tulostenkäsittelyn muuttamiseen ja sen vaatimiin ja toisaalta aiheuttaviin muutoksiin. Tutkimusmenetelmällä tarkoitetaan tutkittavan aineiston hankinta- ja analyysitekniikoita ja se voidaan tässä kehittämissuorituksessa luokitella kvantitatiiviseksi. Tutkimuksen kokeellinen osuus toteutetaan laboratorio-olosuhteissa ja siitä saatavat tulokset esitetään numeerisessa muodossa sekä kuvaajina. Tutkimustehtävät ja tutkimusmenetelmä ovat toisiinsa tiiviissä yhteydessä, sillä vain löytämällä oikea menetelmä saadaan vastaukset tutkittavana olevaan asiaan. Tutkimustehtävät ja tutkimuskysymykset saavat vastauksensa joko alkuvaiheen ohjelmistoon tehtävistä muutoksista (Miten WalTest-ohjelmistoa pitää muuttaa, jotta referenssimateriaalien tuloksia voidaan käsitellä ohjelmalla?) tai varsinaisten testausten kulun raportoinnista (Miten tulostenkäsittely muuttuu, kun siirrytään käyttämään WalTest-ohjelmaa? Miten tulostus ja raportointi muuttuvat?) tai varsinaisista tuloksista (Miten tulokset muuttuvat, kun siirrytään käyttämään WalTest-ohjelmaa?). (Hirsjärvi 2007.)

Tutkimusta voidaan pitää selittävänä eli kausaalisena tutkimuksena, jossa pyritään selvittämään ilmiöiden välisiä syy-seuraussuhteita. Yksi selittävän tutkimuksen muoto on kokeellinen tutkimus, johon tämän tutkimuksen menetelmä soveltuu sen vuoksi, että tutkimuksessa pyritään selvittämään laboratorio-olosuhteissa tietyn, tutkitun muuttujan, vaikutusta verrokkiryhmään. Kokeelliselle tutkimukselle oleellista on pyrkimys tutkia ainoastaan tutkitun muuttujan vaikutusta vakioimalla muut tekijät, joka pätee myös tässä tutkimuksessa. Koeryhmä, johon koemuuttujan annetaan vaikuttaa, otetaan perusjoukosta ja tämän ryhmän tuloksia verrataan vertailuryhmän tuloksiin, josta puuttuu koemuuttujan vaikutus. (Heikkilä 2014.)

6.2 Tutkimuksen vaiheet ja aikataulu

Kuvassa 13 on kuvattu kehittämissuorituksen aikataulu kronologisessa järjestyksessä. Taulukossa 1 on esitetty rinnakkaismäärittysten toteutussuunnitelma, jossa kahdenlaisille kalibraattoreille (taso- ja käyränmuotokalibraattorit) on molemmilla

teisteillä (koedispensoinnin jälkeinen määritys ja loppumääritys) rinnakkaisajot niin WalTest-menetelmällä kuin MultiCalcilla. Taulukkoon on merkitty millä laitteella määritys tullaan tekemään ja kuinka monta levyä yksi ajo pitää sisällään.



Kuva 8. Tutkimuksen aikataulu.

Taulukko 1. Rinnakkaismääritysten toteutus.

Testi	Tuote	Määritys	Menetelmä	Laite	Levyt
T1	Tasokalibraattorit	Koedispensointi	WalTest	AD Edna	4
T2	Tasokalibraattorit	Koedispensointi	MultiCalc	AD Roope	4
T3	Tasokalibraattorit	Loppumääritys	WalTest	AD Edna	8
T4	Tasokalibraattorit	Loppumääritys	WalTest	AD Carlos	8
T5	Tasokalibraattorit	Loppumääritys	MultiCalc	AD Edna	8
T6	Tasokalibraattorit	Loppumääritys	MultiCalc	AD Roope	8
T7	Käyrämuotokalibraattorit	Koedispensointi	WalTest	AD Carlos	4
T8	Käyrämuotokalibraattorit	Koedispensointi	MultiCalc	AD Roope	4
T9	Käyrämuotokalibraattorit	Loppumääritys	WalTest	AD Califfi	6

T10	Käyränmuotokalibraattorit	Loppumäärittäminen	WalTest	AD Carlos	6
T11	Käyränmuotokalibraattorit	Loppumäärittäminen	Multical	AD Roope	6
T12	Käyränmuotokalibraattorit	Loppumäärittäminen	MultiCalc	AD Edna	6

6.3 Sidosryhmät

Projektin sidosryhmillä tarkoitetaan niitä tahoja, joiden toimintaan projekti vaikuttaa tai jotka itse vaikuttavat projektiin. Näillä sidosryhmillä on projektiin liittyviä eriasteisia mielenkiinnon alueita (Bryson 2004). Taulukossa 2 on esitetty kaikki tähän kehittämisprojektiin liittyvät sisäiset ja ulkoiset sidosryhmät. Ulkoisilla sidosryhmillä eli yrityksen sijoittajilla, asiakkailta, viranomaisilla ja kilpailijoilla ei ole suoraa vaikutusta projektiin vaan ne ovat lähinnä taustavaikuttajina.

Sisäisten sidosryhmien välisen yhteistyön intensiteetti vaihteli projektin edetessä, mutta oli luonteeltaan aktiivista koko kehittämisprojektin ajan. Projektin idea lähti konkreettisesta tarpeesta, joka tiedostettiin referenssimateriaaliryhmän sisällä viikkopalaverin yhteydessä. Tästä alkoi idean kehittäminen alkusyksyllä 2016 ja sen toteutusmahdollisuuksien kartoittaminen instrument & software engineering-ryhmään kuuluvan jäsenen kanssa. Samalla aloitettiin tunnustelu laadun edustajan ja tuotantopäällikön suuntaan. Kun loppusyksystä 2016 näytti siltä, että tämänkaltainen projekti olisi mahdollista toteuttaa ja se katsottiin tarpeelliseksi, järjestettiin ensimmäisen palaverin sisäisten sidosryhmien edustajien kanssa.

Aikataulu- ja priorisointipäätökset muodostuivat haasteeksi ja vaativat joustoa ryhmien toiminnoissa. Kun päätös aikatauluista saatiin sovittua, oli yhteistyö Waltest-suunnittelutietojen toteuttamiseksi ja sitä kautta ohjelmiston muokkausten tekemiseksi, tehokasta ja toimi kiitettävästi. Tätä varten järjestettiin lukuisia palavereja eri toimintojen ja asiantuntijoiden kanssa, joissa aina päästiin hieman eteenpäin ja ratkaistiin eteentulevia haasteita. Kaikki olivat valmiita auttamaan ja taipumaan kiireiseenkin aikatauluun. Uudet ohjelmat saatiin lopulta valmiiksi ja hyväksytyksi noin kolme viikkoa alkuperäistä aikataulua myöhemmin, jota voidaan kuitenkin pitää erittäin hyvänä saavutuksena. Testimäärittäykset toteutettiin nopeutetulla aikataululla

referenssimateriaaliryhmän toimesta, jossa kaikki puhalsivat yhteen hiileen projektin hyväksi.

Taulukko 2. Sidosryhmät.

SIDOSRYHMÄ	MIKSI KUULUU SIDOSRYHMIIN	SIDOSRYHMÄN TARPEET JA TOIVEET	VAIKUTUS PROJEKTIIN
REFERENSSIMATERIAALIRYHMÄ	TOIMINTO, JOSSA PROJEKTI TOTEUTETAAN. TÄRKEÄ RESURSSI MÄÄRITYSTEN TOTEUTTAMISESSA. SPESIFISET TIEDOT LIITTYEN REFERENSSIMATERIAALEIHIN.	TEHOKAS TIEDONKULKU JA TYÖNJAKO, HYVÄ YHTEISHENKI JA JOUSTAVUUS. KOKO RYHMÄ HALUAA EDISTÄÄ PROESSIA, JOTTA TYÖTÄ HELPOTTAVA OHJELMISTO SAADAAN KÄYTTÖÖN.	SUURI VAIKUTUS. SAA AIKAAN PROJEKTIN JA ON LIIKKEELLE PANEVA VOIMA.
LAATURYHMÄN EDUSTAJA	SEURAA NOUDATTAAKO PROJEKTI LAATUSTANDARDEJA LAADUN EDUSTAJALLA VANKKA WALTEST-OSAAMINEN JA KOKEMUS. HYVÄKSYVÄ WALTEST-SUUNNITTELU TIEDOT.	TIEDONKULKU, LÄPINÄKYVYYS JA REHELLISYYS. TULOSTEN LUOTETTAVUUS.	ANTAA LAATU"RAAMIT". SUURI VAIKUTUS TIEDON VÄLITTÄJÄNÄ JA TARKASTAJANA. TUNTEE OHJELMISTON JA OMAA PALJON PROJEKTIIN TARVITTAVAA TAUSTATIETOA.
REGULATORINEN RYHMÄ	VARMISTAA TÄYTTYYKÖ PROJEKTIN REGULATIIVISET VAATIMUKSET. SEURAA MUUTOSTEN VAIKUTUSTA REGULATIIVISIIN ASPEKTEIHIN.	TIEDONKULKU JA KESKEISIMMÄT ASIAT, JOTKA VOISIVAT VAIKUTAA REGULATIIVISIIN ASPEKTEIHIN.	VARSINAISEN PROJEKTIN AIKANA VÄHÄINEN. PROJEKTIN KÄYTTÖÖNOTTOMUUTOSTEN YHTEYDESSÄ SUUREMPI.
MUUTOSTENHALLINTA	MAHDOLLISTAA MUUTOSTEN VOIMAANTULON. ORGANISOI JA KOORDINOI MUUTOKSIA, JOITA TÄMÄNLAINEN PROJEKTI TEETTÄÄ, KUTEN OHJEET JA OHJELMISTOMUUTOKSET	AJANTASAINEN TIEDONKULKU JA SELKEÄ INFORMOINTI, MITÄ MUUTOKSIA OLLAAN TEKEMÄSSÄ JA MILLÄ AIKATAULULLA.	VAIKUTUS ERITYISESTI PROJEKTIN JÄLKEISESSÄ IMPLEMENTOINTIVAIHEESSA, JOLLOIN MUUTOKSEN KOHTEENA OLEVAT OHJEET JA OHJELMISTOT OTETAAN KÄYTTÖÖN.
TUOTEKEHITYS	TUOTTEEN PLATFORM-VASTAAVA ON TÄRKEÄ TAUSTATUKI PROJEKTIN VETÄJÄLLE JA TÄRKEÄ INFORMAATION LÄHDE. TARKISTAA WALTEST-SUUNNITTELU TIEDOT.	TIEDONKULKU JA AVOIMUUS. KIINNOSTUS PROJEKTIIN ON ILMEINEN, SILLÄ TUOTEKEHITYKSEN PLATFORM—VASTAAVA HALUAA OLLA AJANTASALLA KAIKISTA TUOTTEESEEN LIITTYVÄSTÄ MUUTOKSESTA.	TÄRKEÄ ASiantuntija-tuki. VOISI TARVITTAESSA ESTÄÄ PROJEKTIN ETENEMISEN.
TUOTANTO / TUOTANNON SUUNNITTELU	TUOTTAJAA / AIKATAULUTTAJAA KAIKKI KOMPONENTIT MÄÄRITYSKITTEIHIN, SEKÄ OSALLISTUVA VARSINAISTEN REFERENSSIMATERIAALIEN VALMISTUKSEEN.	AJOISSA HOIDETTU TIEDONKULKU JA TARPEET TUOTANTOLINJOILLE.	TUOTANNON SUJUESSA SUUNNITELMIEN MUKAISESTI VAIKUTUS VÄHÄINEN. TUOTANTO-ONGELMIEN AIKANA VAIKUTUS ON MAHDOLLISESTI VIIVÄSTYTTÄVÄ.
INSTRUMENT & SOFTWARE ENGINEERING	WALTEST-OHJELMISTON KEHITTÄJÄ, YLLÄPITÄJÄ JA HALLINNOIJA. KAIKKI MUUTOKSET JA LISÄYKSET OHJELMISTOON TAPAHTUVAT TÄMÄN RYHMÄN KAUPPANA.	RYHMÄN ESIMIES HALUAA TARKAN TIEDON AIKATAULUSTA JA TYÖHÖN TARVITTAVASTA AJASTA. TIEDONKULKU JA AVOIMUUS. JOUSTAVUUS JA ASIOIDEN SELVITTELY TÄMÄN TOIMINNON TARPEISIIN.	ERITTÄIN TÄRKEÄ VAIKUTUS. WALTEST-OSAajat OVAT AINOAT, JOTKA VOIVAT TOTEUTTAA OHJELMISTON MUUTOKSET TAI OLLA TOTEUTTAMATTA.

TUOTANTOPÄÄLLIKÖ / YRITYKSEN JOHTO	MAHDOLLISTAA RESURSSIT JA KOKO PROJEKTIN TOTEUTUKSEN. ANTAA TUKENSA PROJEKTIN TOIMINNALLE.	TIEDOTUS, PYSYMINEN AIKATAULUSSA. PROJEKTIN PÄÄSEMINEN TAVOITTEESEENSA.	TÄRKEÄ VAIKUTUS. MAHDOLLISTAA KOKO PROJEKTIN TOIMINNAN JA REUSRSSIT. SANOO VIIMEISEN SANAN JA TARVITTAESSA MYÖS LOPETTAISI PROJEKTIN.
YRITYKSEN SIOITTAJAT	PÖRSSIYHTIÖN RAHAN JA VAIKUTTAVUUDEN LÄHDE	PROJEKTIN PÄÄSEMINEN TAVOITTEESEENSA, AJANKÄYTÖN TEHOSTMINEN, TEHOKKUUDEN LISÄÄNTYMINEN	EI SUORAA VAIKUTUSTA
ASIAKKAAT	VAIKUTUS TUOTTEeseen JA SITÄ KAUTTA TUOTETTA KÄYTTÄVIIN ASIAKKAIISIIN	REHELLISYYS, MAHDOLLISIMMAN LAADUKKAAN JA TOIMIVAN TUOTTEEN VALMISTUS.	EI SUORAA VAIKUTUSTA, ASIAKKAN EI TULISI HUOMATA MUUTOSTA. ASIAKASVALITUKSET JOS TUOTTEESSA ILMENEE ONGELMIA.
VIRANOMAISET	SEURAA JA VAHTII VIRANOMAISSVAATIMUSTEN TÄYTTYMISTÄ	INFORMOINTI. ANNETTAVA MAHDOLLISUUS AUDITOINTIIN JA MUIHIN TARKASTUKSIIN.	YLEENSÄ HIDASTAVA. SAATTAA AVATA MYÖS MAHDOLLISUUKSIA.
KILPAILIJAT	VASTAAVAN TUOTTEEN MYYNTI VAIKUTTA WLLAC OY:N MYYNTIIN.	SAISIKO TESTIKITIN TUOTETTUA EDULLISEMMIN? ONKO KILPAILIJAN TUOTE PAREMPI.	EI SUORAA VAIKUTUSTA. KILPAILIJA VAIKUTTA SITEN, ETTÄ TUOTE ON TEHTÄVÄ HINTA-LAATU-SUHTEELTAAN HYVÄKSI JA TOIMITTAVA HYVIN ASIAKKAALLA.

6.4 WalTest-ohjelmiston muokkaus (SALATTU)

6.5 Testimateriaali ja laitteistot

Vertailumääritykset toteutettiin Wallac Oy:n valmistamalla AutoDELFIA® Neonatal TSH kit-komponenteilla (kuva 14), joista käytettiin Anti-h TSH microtitration stripsejä eli vasta-aineella koutattuja levyjä, Anti-h TSH-Eu:ta eli leimaa sekä Neo hTSH assay bufferia eli puskuria. Määrityskitti koostuu Wallac Oy:n valmistamista komponenteista, tehdasvalmisteisista mikrotiiterilevyistä sekä irto-reagensseista. Valmistusprosessien jälkeen komponenteille suoritetaan laadunvalvonta-testit, josta läpäisseet komponentit yhdistetään kittieräksi, jonka komponenttien yhteensopivuus varmistetaan loppulaadunvalvonnan testeillä. Kontrolleina käytettiin referenssimateriaaliryhmän valmistamia ja käytössä olevia Neo TSH QA-kontrolleja, joiden taso tunnetaan ja joille on aiempien target-määritysten avulla laskettu hyväksymisrajat niin pitoisuuksille kuin tulosten hajonnoille. Referenssikalibraattoreina niin taso- kuin käyränmuotokalibraattoreillakin käytettiin käytössä olevaa erää ja testattavina kalibraattoreina uutta, vielä käyttöönottamatonta erää. Lisäksi käytettiin pesuliuosta (wash concentrate) sekä mittaliuosta (enhancement solution), jotka eivät kuulu asiakkaalle toimitettavaan kittiin, sillä ne eivät ole kombinaattiin sidottuja, vaan eri kit-loteille voidaan käyttää vapaasti minkä tahansa voimassa olevan erän pesu- ja mittaliuoksia.



Kuva 9. AutoDELFIA® Neonatal hTSH kit. (Perkinelmer 2017b).

Kalibraattorit ja kontrollit ovat imupaperille kuivattua verta (dry blood spots), joista DBS-Puncher[®] avulla lävistetään pieniä näytekiekkoja 96-kuoppalevyille (Kuva 15) levykaavion mukaan. Referenssi- DBS-arkkeja säilytetään -20°C:een lämpötilassa, jotta tuotteen pitoisuus pysyy mahdollisimman hyvin stabiilina.



Kuva 10. DBS and DBS Puncher[®] (Perkinelmer 2017b).

Punchauksen jälkeen kaikki määrittämissä tarvittavat levyt (yhteen Neo TSH-ajoon mahtuu max. kahdeksan levyä) ladataan AutoDELFI[®]-analysaattoriin (Kuva 16), jossa analysaattori tekee kaikki työvaiheet puskurien ja leimojen pipetoinneista pesuun ja mittaukseen. Laite kerää mitattavansa signaalit tietokoneelle, josta ne tulostetaan joko MultiCalcin kautta paperille tai FileGrabberin kautta WalTest-ohjelmistoon.

Käytetyt laitteistot olivat huolto- ja kalibrointiohjelman mukaisesti ajan tasalla ja käyttöön otettiin referenssimateriaaliryhmän omat laitteet AD Edna, AD Roope ja AD Matami. Näistä laitteista vain AD Ednaan on asennettu WalTest-ohjelmisto, joten vertailumäärittämissä otettiin lisäksi toisen ryhmän käytössä olevat AD Califfi ja AD Carlos.



Kuva 11. AutoDELFIA® -analysointilaitteisto (PerkinElmer 2017b).

6.5.1 Työohjeet

Työohjeet ”Neonatal TSH tasokalibraattorit 1-4 13807851” ja ”Neonatal TSH käyrämuotokalibraattorit A-F 13804610” muokattiin siten, että WalTest-määritys on mahdollista tehdä työohjeen mukaisesti. Vertailumääritykset tehdään tällä hetkellä voimassa olevien ohjeiden mukaan eli määritykset toteutetaan normaalia määritysprotokollaa noudattaen. WalTest-määritykset tehdään voimassa olevien ohjeiden korjatuilla draft-versioilla, joihin lisätään kohta WalTest-numeron kirjaamiselle ja muutetaan levykaavio ja määritysprotokollat vastaamaan WalTest-suunnittelutietoja. Ohjeisiin tehtävät muutokset vaativat muutostenhallinnan mukaisen menettelyn ennen kuin ne tulevat voimaan ja ovat käytettävissä varsinaisessa tuotannollisessa toiminnassa. Korjatut ohjeet tullaan liittämään samaan muutosehdotukseen, jossa Neonatal TSH taso- ja käyrämuotokalibraattoreiden määritykset siirretään WalTest-ohjelmistoon.

7 TULOKSET (SALATTU)

7.1 Tulokset (SALATTU)

8 POHDINNAT

8.1 Tulosten tarkastelu

Tutkimuksen tarkoituksena oli siirtää ja samalla mallintaa neonatal hTSH taso- ja käyränmuotokalibraattoreiden määrittäminen ja tulostusanalyysi WalTest-ohjelmistoon. Siirto toteutettiin muokkaamalla WalTest-ohjelmistoa siten, että Neonatal TSH taso- ja käyränmuotokalibraattoreiden testaukset olivat mahdollisia suorittaa ohjelmiston kautta. Tämän jälkeen toteutettiin rinnakaistestit, joiden avulla nähtiin toimiiko WalTest-ohjelmisto suunnitellusti ja millaisia eroja tuloksissa eri menetelmien välillä on. Testit onnistuivat erittäin hyvin. Immunomäärityksille tyypillisiä outliereitä eli poikkeavia havaintoja, joille ei välttämättä löydetä syytä, ei havaittu lainkaan ja laitteistot toimivat moitteettomasti. Kaikki testit saatiin valmiiksi ennalta sovitun suunnitelman mukaisesti ja testeihin varatussa ajassa.

WalTest-tietokantaa muokattiin suunnittelutietokaavakkeiden avulla, joihin kirjattiin kaikki määrittämiin liittyvät yksityiskohdat kuten levykaaviot, testimäärät, pitoisuudet ja raja-arvot. WalTest-ohjelmistoa ylläpitävä ryhmä teki varsinaiset muutokset, jotka tarkastettiin ja hyväksyttiin Wallac Oy:n laaturyhmän toimesta.

WalTest-ohjelmistoon siirryttäessä tulostus ja tulosten raportointi muuttuvat. Tarve tulostaa tuloksia suoraan analysaattorilta poistuu kokonaan, kun FileGrabber poimii tulokset WalTestiin siirrettäväksi. Tässä kohtaa tehtävä manuaalinen tulostus, tulostusten manuaalinen tarkastaminen ja arvojen syöttö Excel-ohjelmaan poistuu. Tulosten raportointi muuttuu oleellisesti, kun paljon aikaa vievä ja silti yksinkertainen Excel-taulukko korvautuu laajalla, monisivuisella ja kuvaajat automaattisesti piirtävällä WalTest-raportilla. WalTest-raportti pitää sisällään erittäin paljon tietoa määrittämisprosessista ja antaa tuloksia tarkastelevalle aivan uudenlaisia mahdollisuuksia päätelmien tekoon.

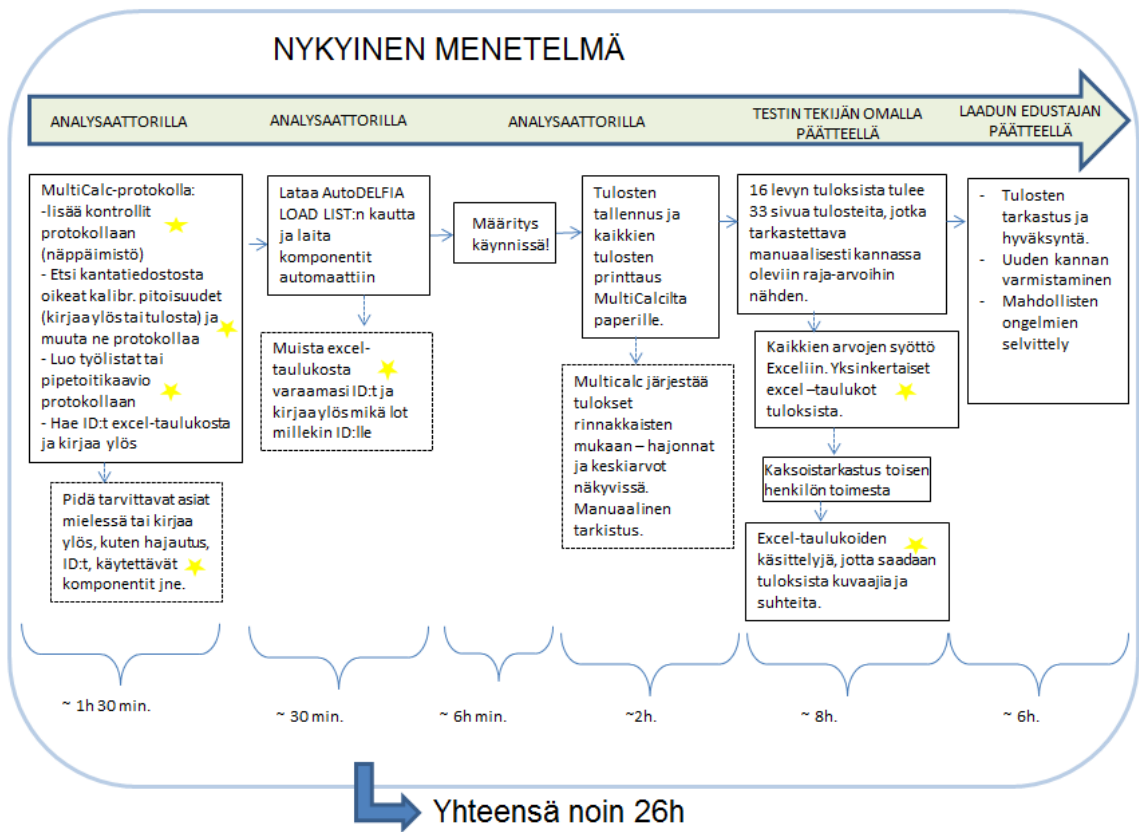
Käyränmuotokalibraattoreiden tulokset ilmoitettiin signaaleissa, tasokalibraattoreiden ja QA-kontrollien tulokset pitoisuuksina. Käyränmuotokalibraattorien tehtävä on muodostaa levy- eli testikohtainen käyrä, jota vasten muut kalibraattorit ja kontrollit saavat pitoisuutensa. Näin ollen käyränmuotokalibraattoreille ei määritetä lainkaan pitoisuuksia, joten niiden vertailu tehtiin signaaleilla. WalTest- ja MultiCalc-tulosten välillä ero% vaihteli pääasiassa nolasta reiluun kymmeneen prosenttiin. Vaihtelu oli

maltillista ja kaikki pitoisuudet pysyivät niille aikaisemmin määriteltyjen raja-arvojen sisällä. Erittäin matalilla pitoisuuksilla vaihtelu oli suurempaa ja käyränmuotokalibraattoreiden matalimmalla signaalitasolla korkeimmillaan yli 30%. Tämä signaalitason heilahtelu hyvin matalalla alueella on täysin normaalia ja myös raja-arvot ovat silloin vastaavasti laajemmat, eikä niitä välttämättä ole lainkaan. Levykohtainen kalibraattori vähentää eri analysaattorien tasovaihtelun vaikutusta tuloksiin ja tästä syystä kaikille eri automaateilla tehtäville yksittäisille levyille ajetaan oma kalibraattorikäyrä. Tuloksissa ei ole havaittavissa laitteiden aiheuttamaan tasoeroa eikä tulokset rinnakkaistestien perusteella merkittävästi muutu siirryttäessä WalTest-ohjelmistoon.

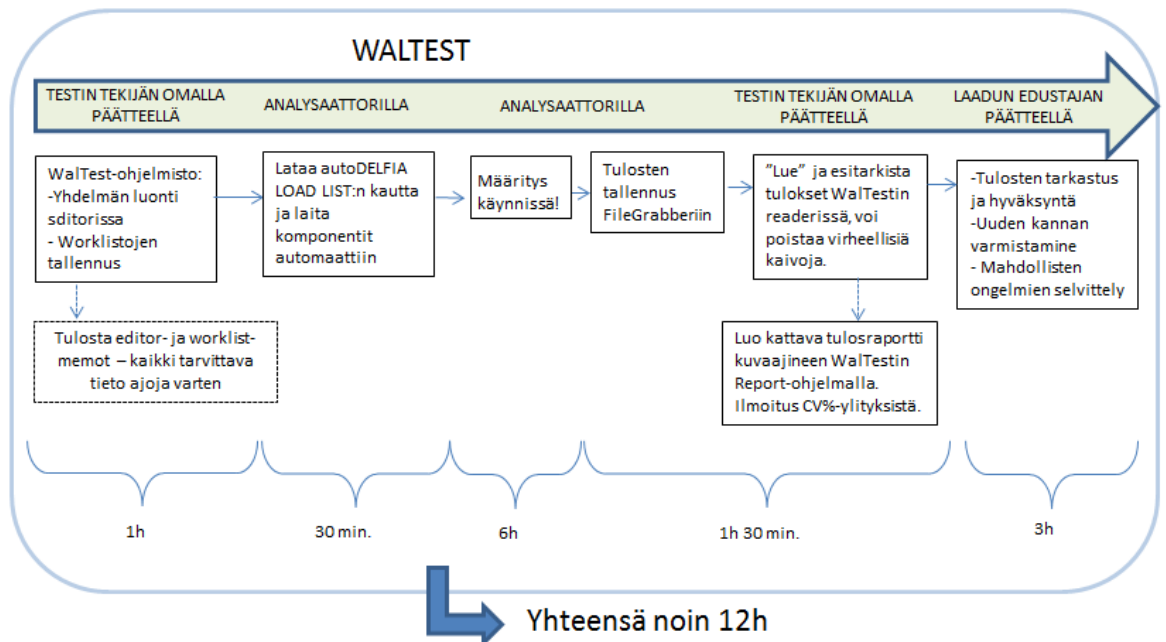
Rinnakkaistestauksen varsinaisena tarkoituksena oli osoittaa, että uusi käyttöön otettava ohjelmisto (WalTest) toimii käyttötarkoituksessaan siten, että määritykset toteutuivat suunnitellun mukaisesti ja mittaavat sitä, mitä niiden on tarkoitus mitata. Näiden tulosten perusteella voidaan havaita, että kaikki kalibraattorit ja kontrollit on mitattu oikein ja oikeassa järjestyksessä eli ohjelma toimii, kuten sen kuuluukin. Todellisia hyväksymisrajojen ylityksiä ei määritysten aikana tullut, jotka olisivat vaatineet yksittäisten tulosten poistoja, mutta ohjelmisto ilmoitti raportissa ohjausrajojen ylityksistä, kuten sen pitääkin. Komponenttien koodit olivat oikein, eikä tuloksissa havaittu ristiriitaisuuksia. Jos tuloksissa olisi ilmennyt hyväksymisrajojen ylityksiä, olisi siirrytty OOS-menettelyyn ja tapauksesta riippuen poikkeavien tulosten mitätöintiin, uusintatestiin tai poikkeamakäsittelyn jälkeen tulosten hyväksymiseen sellaisenaan.

8.2 Päätelmät

Neonatal hSTH taso- ja käyränmuotokalibraattoreiden siirto WalTest-ohjelmistoon muuttaa koko määrityskokonaisuutta aina alusta lähtien tulosten analysointiin asti. Kuvissa 17 ja 18 on prosessikaaviona esitetty nykyiseen menetelmään ja WalTest-ohjelmistolla tehtävään menetelmään perustuva määrityskokonaisuus. Kuvissa ylimpänä oleva nuoli kuvaa määrityksen etenemistä ja ilmoittaa missä vaihe tehdään. Laatikoihin on koottu työkokonaisuuden eri osa-alueet ja toiminnot. Alimpana kuvissa on merkitty arvioitu työvaiheen kesto.



Kuva 12. Prosessikaavio: Nykyinen menetelmä.



Kuva 13. WalTest-menetelmä.

Kuvien 17 ja 18 avulla on helpompi havainnollistaa WalTest-ohjelmiston vaikutukset koko määrittäjäkokonaisuuteen. Eri työskentelyvaiheissa tehtäviä osa-tehtäviä on uuden ohjelmiston myötä huomattavasti vähemmän kuin aiemmin ja siten vaiheisiin kuluu myös vähemmän työaika. Suurin vaikutus työaikaan on toiseksi viimeisessä vaiheessa, jossa WalTest luo automaattisesti erittäin kattavan raportin, jonka tekemiseen ilman automatisointia meni useita tunteja. Samalla poistuu tarve työläisiin kaksoistarkastuksiin toisen henkilön toimesta, sillä validoidulla WalTest-ohjelmistolla tehdyt määrittäykset eivät vaadi tämänkaltaista tulosten tarkistusta. Tämän lisäksi muut tuloksia tarkastelevat tahot, kuten laaturyhmä, hyötyvät trendiseurannan tekoa ja tulosten tarkastelua helpottavasta ja tulosten laatua parantavasta WalTest-raportista. Mahdollisissa ongelmatilanteissa selvitystyö on huomattavasti helpompaa ja nopeampaa uudella menetelmällä.

Kuvaan 17 on merkitty tähdillä ne kohdat, joissa määrittäjä tekevä henkilö syöttää järjestelmään tietoja tai käsittelee tietoja manuaalisesti. Nämä työvaiheet ovat virheille alttiita ja vaativat sujuvan työskentelyprosessin vastaisesti asioiden muistamista tai manuaalista ylös kirjaamista. Tällaiset työvaiheet lisäävät virheellisen toiminnan riskiä ja vaativat määrittäjän huomion kiinnittämistä yksityiskohtiin, kun työ vaatisi laajan kokonaisuuden hallintaa. Arvioitu kokonaistestauksen läpimenoaika lyhenee yli puolella, eli kyseessä on merkittävä työskentelyä selkeyttävä ja nopeuttava, mutta samalla laatua ja kokonaisuutta parantava muutos.

Tulosten perusteella Neo TSH taso- ja käyränmuotokalibraattoreiden nykyinen määrittäjäprotokolla voidaan korvata WalTest-ohjelmistoon perustuvalla määrittäjäksellä ja ottaa se käyttöön muutostenhallintaan vaadittavan muutosehdotuksen hyväksymisen jälkeen. Samalla otetaan käyttöön kaikki tähän muutokseen liittyvät ohjeet. Muutostenhallintaan liittyy myös koulutus, jonka muutoksen tekijä suorittaa kaikille asiaankuuluville henkilöille.

8.3 Tutkimuksen eettisyys

Tutkimuseettisten kysymysten lähtökohtana ovat kysymykset oikeasta ja väärästä, sekä hyvästä ja pahasta. Hyvään tieteelliseen käytäntöön kuuluu tutkimuksen eettisten seikkojen pohdintaa ja tieteellisten eettisten menettelytapojen noudattamista. (Hirsjärvi ym. 2007.) Kaikkien tutkimusten lähtökohtana tulee olla ihmisarvon kunnioittaminen. Tässä tutkimuksessa näytteinä käytetään humaaneja verinäytteitä, jotka on valmistettu

prosessuimalla ihmisen kokoverta ja kuivattamalla sitä imupaperiin. Wallac Oy käyttää ihmisen verta noin 70 000 pussia vuodessa (500ml/pussi), jonka yritys tilaa Euroopan suurilta biologisten materiaalien myyjiltä. Suurin osa Wallac Oy:n käyttämästä humaaniperäisestä verestä tulee saksalaiselta Diaserveltä, jonne veret saapuvat eri veripankeilta ympäri maailman. Suomessa verta kerätään lähinnä SPR:n toimesta, jonka toiminta perustuu vapaaehtoisuuteen ja jossa veren luovutuksesta ei makseta palkkiota. Euroopassa on yrityksiä, jotka maksavat keräämästään verestä palkkion ja myyvät sitä eteenpäin. Kerätyistä veristä ei ole mahdollista saada selville luovuttajan tietoja. Referenssimateriaalit valmistetaan poolatuista eli yhdistetyistä veristä, jolloin yhden veritiplänäytteen sisältämä veri saattaa olla peräisin kymmeneltäkin eri luovuttajalta.

Referenssimateriaalit ovat tärkeä osa asiakkaille lähtevien, laboratorioissa käytettävien, testituotteiden valmistusta. Wallac Oy:n valmistamalla Neo-hTSH testikiteillä määritetään ympäri maailman eri laboratorioissa vastasyntyneiden lasten verinäytteitä. Neo-hTSH- testillä seulotaan vastasyntyneiden hypotyreoosi, joka hoitamattomana aiheuttaa vaikean kehitysvammaisuuden tai jopa kuoleman. Mikäli potilaan tyrosiinikorvaushoito pystytään aloittamaan ajoissa, ehkäistään vammautuminen ja pitkäaikaisten tutkimusten perusteella saadaan aikaan täysin normaali älyllinen ja fyysinen kehitys. (Niinikoski.)

Vastuu näiden testien toimivuudesta on koko yrityksellä ja kaikilla tuotteiden valmistamiseen liittyvillä toiminnoilla. Väärä negatiivinen tulos saattaa pahimmillaan aiheuttaa vastasyntyneen lapsen vakavan vammautumisen tai kuoleman, eikä väärän positiivisenkaan tuloksen aiheuttamaa yksilöön kohdistuvaa turhaa huolta ja turhia kustannuksia pidä väheksyä. Näin ollen on erittäin tärkeää, että referenssimateriaalien tulosanalyysin vaihto suoritetaan laadukkaasti ja hyvää tieteellistä käytäntöä noudattaen.

8.4 Tutkimuksen luotettavuus

Tutkimuksen luotettavuudella tarkoitetaan sitä, kuinka pätevää, käyttökelpoista ja yleisluontoista tietoa on saatu. Luotettavuuden analysointiin liittyvät aina reliabiliuden ja validiuden käsitteet. Reliabiliudella tarkoitetaan mittaustulosten toistettavuutta ja tutkimuksen kykyä antaa tuloksia, jotka eivät ole sattumanvaraisia. Tässä tutkimuksessa käytetty AutoDELFIA®-analysaattori huolletaan erillisen huolto-ohjelman

mukaisesti ja niiden ajantasaisuudesta vastaa kalibroitiryhmä. Kaikki laitteet kalibroidaan ja kvalifioidaan ennen käyttöönottoa tai suurempien muutosten, kuten tilan vaihdon tai esimerkiksi mittapään uusimisen yhteydessä. Joka kuukausi ajetaan erillinen Carry-Over-testi, jonka tarkoituksena on varmistaa kalibroinnin pitävyys. Kaikissa testeissä on mukana referenssit eli verrokinäytteet, joiden tulokset tunnetaan ja joiden avulla voidaan tulkita testin onnistumista. (Kittikalibroinnin perusteet).

Validiudella eli pätevyydellä tarkoitetaan käytettyjen mittareiden ja tutkimusmenetelmien kykyä mitata juuri sitä, mitä on tarkoitettukin. Tässä tutkimuksessa käytettiin Neo-TSH:n mittaamiseen juuri siihen tarkoitettua laitetta ja spesifistä määrityskittiä, joten mittarin sopivuus mitattavaa kohdetta ajatellen on jo aikaisempien tutkimusten ja pitkän testihistorian kautta varmistettu. Laitetta voi käyttää vain siihen koulutuksen saanut henkilö, eikä näin ollen myöskään käyttäjästä johtuvaan validiusongelmaan ole aihetta. (Hirsjärvi 2007, 226; Vilka 2015.)

Testaukset tehtiin referenssimateriaalilaboratoriossa tämän kehittämisprojektin tekijän omasta toimesta. Tekijällä oli pitkä kokemus laboratoriotyöskentelystä ja testien kaltaisista immunomäärityksistä. Testien tekijä perehtyi huolella voimassa oleviin työskentelyohjeisiin, sillä edellisestä laboratoriomäärityksen suorittamisesta oli jonkin verran aikaa. WaTest-määrityksen tekoon testin tekijä sai kokeneelta kollegalta perehdytystä ennen määritysten suorittamista. Kaikki määritykset kirjattiin GMP-vaatimusten mukaisesti eräohjeisiin ja laitekohtaisiin loqbookeihin.

9 LOPUKSI

Tämä kehittämisprojekti lähti liikkeelle konkreettisesta tarpeesta ja tekijän omassa työssä havaitusta määritys- ja tulostenkäsittelymenetelmien puutteellisuudesta. Referenssimateriaaliryhmän tulostenkäsittely on pitkään ollut manuaalista johtuen määritysten erityispiirteistä ja siitä, että alun perin määrityksiä oli huomattavasti nykyistä vähemmän, jolloin manuaalinen käsittely on ollut hallittavissa. Vaikka referenssimateriaalit ovat määritysten kannalta erittäin tärkeä osa-alue, sillä tuotteiden kalibrointi ja tason seuranta tapahtuvat niiden avulla, ovat toiminnon kehittäminen ja siihen panostaminen, jääneet yrityksessä taka-alalle. Suuressa yrityksessä päätökset kehittämistoimenpiteiden priorisoinnista tapahtuu yrityksen johdossa, jolloin tärkeän, vaikkakin pienen toiminnon tarpeet saattavat jäädä tietämyksen puutteesta varjoon. Tämän työn tarve oli erittäin suuri referenssimateriaaliryhmälle, sillä aiemmin, jo vuosikymmen sitten yrityksessä kehitettyjä tulostenkäsittelyohjelmia ei ole implementoitu referenssimateriaaliryhmän käyttöön.

Noin puolentoista vuoden aikana ideasta toteutukseen tehty kehittämisprojekti kohtasi todelliset haasteensa heti alussa, sillä yrityksessä oli tehty jo pitkän tähtäimen päätökset siitä, mihin asioihin rajallisilla resursseilla WaTest-ohjelmistoa implementoidaan käyttöön. Sitkeän yrityksen ja ns. käytäväpolitiikan avulla saatiin asiaa eteenpäin ja tuotantopäällikön ollessa hyvin tietoinen tilanteesta, saimme hänen tukensa ja sitä kautta tarvittavan resurssin ohjelmiston muokkaukselle. Tämänkaltainen projekti ei olisi ollut mahdollista tai se olisi ainakin ollut erittäin haastava toteuttaa yrityksen ulkopuolisen henkilön toimesta, koska projekti vaati paljon ns. hiljaista ja epäsuoraa tietoa.

Rinnakkaistestaukset teki projektipäällikkö itse syventääkseen tietämystään varsinaisesta laboratoriotyöskentelystä ja kokemaan, miten työ todellisuudessa muuttuu. Tämä oli koko työn kannalta tärkeä asia, sillä konkreettinen tekeminen lisäsi ymmärrystä ja syvensi kokonaisuuden hahmottamista. Tämä kehittämisprojekti vie Neonatal TSH taso- ja käyränmuotokalibraattoreiden määrityksen teon ja tulostenkäsittelyn uudelle aikakaudelle helpottaen työskentelyä samalla kun tulosanalyysin laatu paranee ja monipuolistuu. Tämä on vasta alkusysäys sille, mitä todellisuudessa tarvitaan eli työ ei lopu tähän, vaan kaikkien referenssimateriaalien siirtoa pitää lähteä tekemään nyt, kun tiedetään miten toimia niin WaTest-

suunnittelutietojen, kuin varsinaisten määritystenkin suhteen. Tämä vaatii paljon työtä, mutta valmistuessaan palkitsee yrityksen monia tahoja ja seuraukset ovat kauaskantoisia. Päätelmiä referenssimateriaalien tuloksista tehdään tarvittaessa jopa vuosikymmen testien valmistumisen jälkeen.

9.1 Jatkotutkimus ja kehittämishaasteet

Jatkotutkimuksena olisi hyvä selvittää miten Wallac Oy:n sisäisessä laadunvalvonnassa käytettävät kontrollit saadaan siirrettyä WalTest-ohjelmistoon. Yrityksessä käytettävät kontrollit valmistetaan joko itse tai ostetaan kaupallisesti kontrollinvalmistajilta. Kontrollien testaukset poikkeavat jonkin verran taso- ja käyränmuotokalibraattoreiden testauksesta mm. siten, että ne määritetään kittikalibraattoreita vasten. Tarve WalTest-ohjelmiston jatkokehittämiselle on ilmeinen, sillä uusi ja päivitetty malli AutoDELFI[®]A-analysaattorista, jota jo nyt myydään asiakkaille, ei enää toimi vanhanaikaisen dos-pohjaisen ohjelmiston kanssa.

Projektipäällikkönä tämän kehittämisprojektin aikana olen oppinut kokonaisuuksien hallintaa, projektityön vaatimaa järjestelmällisyyttä, sekä ymmärtänyt kasvotusten tapahtuvan kommunikoinnin tärkeyttä. Yksin on mahdotonta onnistua suuressa organisaatiossa toteuttamaan tärkeitäkään projekteja ja siksi on erityisen tärkeä osata perustella ja motivoida ihmiset puhaltamaan yhteen hiileen. Vain yhteistyöllä saadaan aikaan uusia innovaatioita ja kehitetään toimintoja vastaamaan tulevaisuuden haasteisiin.

LÄHTEET

- Çağındı, Ö. & Ötleş, S. 2004. Importance of laboratory information management systems (LIMS) software for food processing factories. *Journal of Food Engineering* 65 (2004) 565–568..
- Bryson, J. 2004. What to do when stakeholders matter. *Stakeholder Identification and Analysis Techniques*. *Public Management Review*, Volume 6, Number 1. Viitattu 24.10.2017: https://adaptationprofessionals.org/wp-content/uploads/bp-attachments/5933/stakeholder_identification_analysis_techniques.pdf
- Eräohje 13804610. 2014. Neonatal TSH käyränmuotokalibraattorit A-F. Turku: Wallac Oy.
- Haapala, A. 2010. Allergian ja autoimmuunisairauksien laboratoriodiagnostiikka. Teoksessa O. Niemelä & K. Pulkki (toim.) *Laboratoriolääketiede*. Helsinki; Kandidaattikustannus Oy.
- HALONEN, T. 2004. Immunokemiallisten menetelmien periaatteet. Julkaisussa: Penttilä, I. (toim.) *Kliiniset laboratoriotutkimukset*. Helsinki: Werner Söderström Osakeyhtiö, 90-100.
- Hemmilä, I., Dakubu, S., Mukkala, V-M., Siitari, H., & Lövgren, T. (1984). Europium as a label in time-resolved immunofluorometric assays. *Analytical Biochemistry*. 137, 335–343.
- Heikkilä, T. 2014. Tilastollinen tutkimus. Porvoo: Edita Publishing Oy.
- Hirsjärvi, S.; Remes, P. & Sajavaara, P. 2007. Tutki ja kirjoita. Helsinki: Tammi.
- Huovinen, P. Järvinen A. Meri, S. & Vaara, M. (toim.) *Immunologia - Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 12-17.
- Instructions for use. AutoDELFI[®] Neonatal hTSH SOP 13904643-15. Wallac Oy: Turku
- Jaarinen, S. & Niiranen, J. 2005. *Laboratorion analyysitekniikka*, 5. uud. p. Helsinki; Edita.
- KvaliMOTV - Menetelmäopetuksen tietovaranto Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoaarkisto Viitattu 09.03.2017. <http://www.fsd.uta.fi/menetelmaopetus/kvali/>
- Kittikalibroinnin perusteet, standard operating procedure (SOP) 13902537. Turku: Wallac Oy.
- Kilpirauhanen - Vertaistukea ja ajankohtaista tietoa kilpirauhas sairauksien hoitovaihtoehtoista. 2012. Viitattu 18.10.2017 <http://www.kilpirauhanen.com/tietopankki/kilpirauhanen/>
- Lahtinen, K. 2017. DELFIA/ AutoDELFI[®] Neonatal hTSH Kit - Calibration principle. Turku: Wallac Oy.
- Luoto, H. – esityksessä 09.10.2017 : Newborn Screening From Sample To Result. Turku: Wallac Oy.
- Meri, S. 2011. Johdanto immunologiaan. Teoksessa: *Immunologia*. Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S. & Vaara, M. (toim.) Helsinki: Duodecim.
- Newborn Screening Today (2011), PerkinElmer Inc., Waltham MA Viitattu 10.10.2017 https://newbornscreening.perkinelmer.com/disorders/primary_newborn_screening_disorders/congenital_hypothyroidism
- Niikoski, H. & Nantö-Salonen, K. Synnyynnäinen hypotyreoosi – tietoa potilaalle ja vanhemmille. Turku: TYKS Viitattu 10.10.2017 https://www.lastenendokrinologit.fi/@Bin/171205/synnyynnainen_hypotyreoosi.pdf

Perkinelmer 2010. STATISTICAL PRINCIPLES FOR COMBINATION CALIBRATION AND FINAL RELEASE TEST. Turku: Wallac Oy.

PerkinElmer Turku Site 2017. Viitattu 28.10.2017. Saatavana PerkinElmer Wallac Oy - intranetistä. Vaatii käyttöoikeuden.

PerkinElmer. 2017a Solution for newborn screening. Viitattu 04.10.2017. <https://newbornscreening.perkinelmer.com/disorders>

PerkinElmer. 2017b GSP neonatal hTSH kit. Viitattu 04.10.2017. https://newbornscreening.perkinelmer.com/products/gsp_instrument/gsp_neonatal_h_tsh_kit

Pihlasto, S. 2016a WalTest Editor 1.2 –käyttöohjeet. Alkuperäinen versio Pihlasto T. 2010. Turku: Wallac Oy.

Pihlasto, S. 2016b WalTest Worklist 1.2 –käyttöohjeet. Alkuperäinen versio Pihlasto T. 2010. Turku: Wallac Oy.

Pihlasto, S. 2016c WalTest Reader 1.4 –käyttöohjeet. Alkuperäinen versio Pihlasto T. 2010. Turku: Wallac Oy.

Pihlasto, S. 2016d WalTest Report 1.6 –käyttöohjeet. Alkuperäinen versio Pihlasto T. 2010. Turku: Wallac Oy.

Puustinen, M. 2013. Preanalyttisestä näytteenkäsittelystä täysautomaatioon klinisen kemian laboratoriossa: prospektiivinen tutkimus. Joensuu: Itä-Suomen Yliopisto.

Sapio Sciences. 2017. viitattu 05.10.2017. <https://www.sapiosciences.com/news/LIMS-Software/>

SASKE 2017. Vastasyntyneiden aineenvaihduntasairauksien seulonta. Viitattu 04.10.2017. <http://www.vsshp.fi/vsshp/fi/saske/esitteet/Documents/Suomi%20VasSeu1%20esite.pdf>.

Sarkozi L, Simson E, Ramanathan L. The effects of total laboratory automation on the management of a clinical chemistry laboratory. Retrospective analysis of 36 years. Clin. Chem Acta 2003;329:89-94.

Soini, E. & Kojola, H. 1983. Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates - a new generation of nonisotopic immunoassays. Clin. Chem. 29, 65–68.

Soppi, E. 2013. Kilpirauhanen ja kilpirauhassairaudet – kirja potilaalle. Lahti: Markprint Oy.

Standardien kalibrointi 2017.. Standard operating procedure 13902386. Wallac Oy: Turku

Stenman, U. & Hämäläinen, E. 2010. Hormonien määrittäminen. Kirjassa: Välimäki, M. Sane, T. & Dunkel, L. (toim.) Endokrinologia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

Tieteen termipankki. Mikrobiologia: varmennettu vertailuaine. Viitattu 18.10.2017 http://tieteentermipankki.fi/wiki/Mikrobiologia:varmennettu_vertailuaine

Vasta-ainemääritys 2017. www.edu.fi/biogeeni Viitattu 5.10.2017. http://www.edu.fi/download/143332_Vasta_ainemaaritys.pdf

Vilka, H. 2015. Tutki ja kehitä. Juva: PS-kustannus.

VSSHP. Kuva 1. Viitattu 23.10.2017 <http://www.vsshp.fi/vsshp/fi/saske/ammattilaisille/nayteenottajille/Sivut/default.aspx>

Välimäki, M. Sane, T. & Dunkel L. 2009. Endogrinologia. Jyväskylä: Kustannus oy Duodecim.

WalTestin suunn.tietojen käyttö. Standard operating prosedure (SOP) 13907659. 2014. Turku: Wallac Oy.

WalTest suunnittelutiedot Neo TSH Sec. Calibr. -4610. Kaavake 13907575. 2017. Wallac Oy: Turku.

Åkerman, K. 2010. Immunokemialliset analysaattorit. Teoksessa Niemelä, O. & Pulkki, K. (toim.) Laboratoriolääketiede. Helsinki; Kandidaattikustannus Oy.

