

Opinnäytetyö (AMK)

Bioanalytikkokoulutus

2023

Chuangsamrong Manfa, Hintsala Minna, Sinisalo Rita & Sorvari  
Jenna

# C-reaktiivisen proteiinin mittaustuloksien menetelmävertailu ja tilastollinen analyysi

– Vertailu QuikRead go easy CRP -vieritestin ja  
kliinisen kemian Cobas 8000 sarjan analysaattorin  
välillä

Opinnäytetyö (AMK) | Tiivistelmä

Turun ammattikorkeakoulu

Bioanalytikkokoulutus

2023 | 60 sivua, 6 liitesivua

Chuangsamrong Manfa, Hintsala Minna, Sinisalo Rita & Sorvari  
Jenna

## C-reaktiivisen proteiinin mittaustuloksien menetelmävertailu ja tilastollinen analyysi

- Vertailu QuikRead go easy CRP -vieritestin ja kliinisen kemian Cobas 8000 sarjan analysaattorin välillä

CRP eli C-reaktiivinen proteiini on maksan tuottama valkuaisaine, jonka pitoisuus kohoaa elimistössä tulehdusten myötä. CRP:tä voidaan mitata kliiniskemiallisilla analysaattoreilla tai vierilaitteilla. Vierianalytiikka on potilaan läheisyydessä tai laboratorion ulkopuolella tehtävää diagnostiikkaa.

Opinnäytetyön tavoitteena oli menetelmävertailun ja tilastollisen analyysin avulla saada lisätietoa QuikRead go easy CRP -vieritestin toiminnasta ja suorituskyvystä. Menetelmävertailu suoritettiin QuikRead go easy CRP -vieritestin ja Cobas 8000 sarjan analysaattorin välillä. Kvantitatiivisen tutkimuksen aineistona toimi TYKS laboratorion saadut nimettömät ylijäämä EDTA-kokoveri- ja litiumhepariiniplasmanäytteet. Menetelmävertailua ja tilastollista analyysia varten analysoitiin sata (n=100) potilasnäyteparia.

Vertailun oletuksena on, että molempien laitteiden tutkimustulokset antavat keskenään verrattavissa olevia tuloksia.

Asiasanat:

C-reaktiivinen proteiini, Menetelmävertailu, Tilastollinen analyysi, Immunoturbidimetria

Bachelor's Thesis | Abstract

Turku University of Applied Sciences

Biomedical Laboratory Science

2023 | 60 pages, 6 pages in appendices

Chuangsamrong Manfa, Hintsala Minna, Sinisalo Rita & Sorvari  
Jenna

## Method comparison and statistical analysis of C-reactive protein measurement results

- Comparison between QuikRead go easy CRP POC test and clinical chemistry Cobas 8000 series analyzer

CRP also known as C-reactive protein, is a protein produced by the liver. The concentration of the CRP increases as a response to infection and inflammation in the body. CRP can be measured with clinical chemistry analyzers and POC devices. POC, also known as Point-Of-Care, is a rapid diagnostic test performed near the patient or outside the laboratory environment.

The goal of the thesis was to use method comparison and statistical analysis to get more information about the function and the performance of the QuikRead go easy CRP POC test. A method comparison was carried out between the QuikRead go easy CRP POC test and the Cobas 8000 analyzer. In method comparison, anonymous leftover EDTA whole blood and lithium heparin plasma patient samples, obtained from TYKS laboratories, were used. One hundred pairs (n=100) of patient samples were analyzed for the method comparison and statistical analysis.

The assumption of the method comparison is that the QuikRead go easy POC test and Cobas analyzer give mutually comparable results.

Keywords:

C-reactive protein, Method comparison, Statistical analysis, Immunoturbidimetry

# Sisältö

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 Johdanto</b>   | <b>7</b>  |
| <b>2 C-reaktiivinen proteiini</b>   | <b>8</b>  |
| 2.1 CRP-pitoisuuden kliininen merkitys  | 8         |
| <b>3 Vierianalytiikka ja laadunvarmistus</b>  | <b>10</b> |
| 3.1 Laadunvarmistus   | 10        |
| <b>4 Laitteet</b>   | <b>13</b> |
| 4.1 QuikRead go easy CRP -vieritestit   | 13        |
| 4.2 Cobas 8000 sarjan analysaattori   | 13        |
| 4.3 Immunoturbidimetria   | 14        |
| 4.4 CRP:n määrittäminen QuikRead go easy CRP -vieritestillä                         | 15        |
| 4.5 CRP:n määrittäminen Cobas 8000 sarjan analysaattorilla                          | 16        |
| 4.6 QuikRead go easy CRP -vieritestin analyysiin sekä tuloksiin vaikuttavat tekijät | 17        |
| 4.7 Cobas 8000 sarjan analysaattorin analyysiin sekä tuloksiin vaikuttavat tekijät  | 18        |
| <b>5 Tutkimusmenetelmät</b>   | <b>21</b> |
| <b>6 Opinnäytetyön tavoite ja tarkoitus</b>   | <b>26</b> |
| 6.1 Opinnäytetyön metodologiset lähtökohdat   | 26        |
| 6.2 Opinnäytetyön eettiset lähtökohdat  | 27        |
| <b>7 Menetelmävertailu</b>  | <b>28</b> |
| 7.1 Suunnitelma   | 28        |
| 7.2 Toteutuminen  | 29        |
| 7.3 Kontrollointi   | 31        |
| <b>8 Tulosten tilastollinen analyysi</b>  | <b>33</b> |
| 8.1 Bland-Altman, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailu             | 34        |
| 8.2 Bland-Altman, QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailu                       | 37        |

|  |           |
|--|-----------|
| 8.3 Passing-Bablok, QuikRead kokoverinäytteiden ja Cobas plasmanäytteiden vertailu | 40        |
| 8.4 Passing-Bablok, plasmanäytteiden vertailu                                      | 42        |
| <b>9 Tulosten tarkastelu</b>   | <b>45</b> |
| 9.1 Luotettavuus   | 45        |
| <b>10 Pohdinta</b>   | <b>47</b> |
| <b>Lähteet</b>   | <b>49</b> |

## Liitteet

Liite 1. Plasma- ja kokoverinäytteiden analyysitulokset.

Liite 2. Vieritestin mittausvälin ylimenneet plasmanäytteet

Liite 3. Vieritestin mittausvälin ylimenneet kokoverinäytteet

## Kaavat

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Kaava 1. Kovarianssin kaava           | 22 |
| Kaava 2. Pearsonin korrelaatiokerroin | 22 |
| Kaava 3. Aritmeettinen keskiarvo      | 23 |
| Kaava 4. Suoran yhtälö                | 23 |

## Kuvat

|   |    |
|---|----|
| Kuva 1. Fotometrin toimintaperiaate (mukaillen Alagrund ym. 2010).                          | 15 |
| Kuva 2. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (mg/l) | 34 |

|  |    |
|--|----|
| Kuva 3. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (%) | 35 |
| Kuva 4. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (mg/l)        | 37 |
| Kuva 5. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (%)           | 38 |
| Kuva 6. Passing-Bablok -kuvaaja, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteet (mg/l)       | 40 |
| Kuva 7. Passing-Bablok -kuvaaja, QuikRead ja Cobas plasmanäytteet (mg/l)                 | 43 |

## Taulukot

|  |    |
|--|----|
| Taulukko 1. Hematokriittiarvot ja niiden mukaiset mittausalueet (mukaillen Aidian 2023.)             | 17 |
| Taulukko 2. Näytteiden päiväkohtainen analysointi vierilaitteella                                    | 31 |
| Taulukko 3. Kontrollinäytteiden tulokset   | 32 |
| Taulukko 4. QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (mg/l) | 35 |
| Taulukko 5. Quikread kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (%)    | 36 |
| Taulukko 6. QuikRead plasma- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (mg/l)   | 38 |
| Taulukko 7. QuikRead plasma- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (%)      | 39 |
| Taulukko 8. Yhteenveto QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailun tilastoista            | 41 |
| Taulukko 9. QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailun kuvaajan kertoimet                | 42 |
| Taulukko 10. Yhteenveto QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailun tilastoista                     | 43 |
| Taulukko 11. QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailun kuvaajan kertoimet                         | 44 |

# 1 Johdanto

Tässä opinnäytetyössä käsitellään C-reaktiivisen proteiinin (CRP) mittaustuloksia potilasnäytteistä, tarkoituksena verrata niitä Aidian QuikRead go easy CRP -vieritestin ja kliinisen kemian Cobas 8000 sarjan analysaattorin välillä. Mitatuista tuloksista tehtiin menetelmävertailu ja tilastollinen analyysi. Opinnäytetyö toteutettiin diagnostiikkayritys Aidianille.

CRP on merkittävä infektion ja akuutin faasin reaktioiden merkkiaine. CRP-pitoisuuksien määrittäminen on keskeisessä asemassa potilaan diagnosoinnissa ja hoidon seurannassa. Merkkiaineena C-reaktiivinen proteiini on helposti määritettävissä esimerkiksi potilaan veren plasmasta. (Haapala ym. 2010.) CRP-pitoisuuden mittaaminen on mahdollista suorittaa kliinisen kemian analysaattoreilla ja vieritesteinä. Vieritestaus voidaan suorittaa muualla kuin laboratoriotiloissa, joten vieritestin tulos on saatavilla nopeasti ja helposti potilaan läsnä ollessa. Aidian QuikRead go easy CRP -vieritestissä voidaan hyödyntää potilaan kokoverta, plasmaa tai seerumia (Aidian n.d.a).

Aidianin QuikRead go easy CRP -vieritesti on jo markkinoilla, mutta opinnäytetyön tarkoituksena oli vertailla vierilaitteen ja kliinisen kemian Cobas 8000 sarjan analysaattorin suorituskykyä potilasnäytteiden avulla. Oletuksena on, että vierilaitteen antamat tulokset ovat verrattavissa Cobas 8000 sarjan laitteen antamiin tuloksiin. Vieritestauksen avulla voidaan nopeuttaa ja helpottaa potilaan hoidon etenemistä, kun kyseinen CRP-tutkimus voidaan suorittaa esimerkiksi suoraan lääkärin vastaanotolla vieritestinä välttämällä mahdollisesti pitkät laboratorioprosessit.

## 2 C-reaktiivinen proteiini

C-reaktiivinen proteiini eli CRP on maksasolujen tuottama valkuaisaine (akuutin faasin proteiini), joka on osana ihmisen elimistön luontaista immuunivastetta. Kudosvaurioissa ja tulehduksissa CRP tulehdusmerkkiaineen pitoisuus suurenee elimistössä moninkertaiseksi jopa 6–12 tunnin kuluessa. Kudosvauriota syntyy esimerkiksi sydäninfarktin yhteydessä. CRP-pitoisuutta nostavia tulehduksia voivat olla muun muassa meningiitti ja bakteeriperäinen keuhkokuume. CRP voidaan analysoida näytteestä kliiniskemiallisilla analysaattoreilla ja vieritesteillä. (Tunturi 2021; Rintala & Saxen 2011.)

CRP kuuluu pentraksiiniproteiineihin. Muita pentraksiiniproteiineja on esimerkiksi amyloidiproteiini ja pentraksiini 3 (PTX3). Nimitys pentraksiini tulee proteiinin kemiallisesta rakenteesta: sen perusrakenteessa on yhteensä viisi levymäistä alayksikköä, joista jokainen koostuu noin 200 aminohaposta. (Haapasalo & Meri 2020; Sproston ym. 2018.) CRP:n tuotantoa kiihdyttää muun muassa interleukiinit; Interleukiini-6 ja Interleukiini-1 (Rintala & Saxen 2011).

CRP vaikuttaa elimistön komplementtijärjestelmän toimintaan aktivoimalla klassista aktivaatioreittiä. Aktivaatiota tapahtuu, kun CRP kiinnittyy mikrobeihin ja vaurioituneista soluista vapautuneisiin yhdisteisiin. CRP auttaa siis tunnistamaan vaurioituneita soluja sekä muita patogeenejä, ja edistämään niiden fagosytoosia. CRP auttaa myös estämään tulehdusreaktion leviämistä ja elimistön omien solujen tuhoutumista. (Seppälä & Meri 2011; Sproston ym. 2018; Haapasalo & Meri 2020.)

### 2.1 CRP-pitoisuuden kliininen merkitys

Veren CRP-pitoisuutta voidaan käyttää hyvänä mittarina erilaisten infektioiden diagnostiikassa, sekä bakteeri- ja virusinfektioiden erottelussa. CRP-pitoisuuden perusteella ei voida kuitenkaan määrittää taudinaiheuttajaa tarkasti. Korkeimpia CRP-pitoisuuksia tavataan yleisimmin sepsiksen yhteydessä. (Rintala & Saxen 2011.)



Kohonnutta CRP-tasoa voidaan tavata akuuttien tulehduksien ja kudostuhoon lisäksi myös kroonisissa tulehdussairauksissa, mutta näissä CRP-pitoisuuden nousu on pääasiallisesti maltillisempaa ja matalampaa (Seppälä & Meri 2011; Sproston ym. 2018). CRP-arvon ollessa 20–100 mg/l välillä, antibiootihoidon aloitusta voidaan harkita, ottaen huomioon potilaan yleiskunto ja muut vaikuttavat tekijät kuten perussairaudet. Arvon ollessa yli 100 mg/l antibiootihoidon aloitusta suositellaan, sillä bakteeri-infektio on silloin hyvin todennäköinen. (Aidian n.d.a.)

Virusperäisissä tulehduksissa CRP-arvo ei suurene yhtä paljon kuin bakteerin aiheuttamissa tulehduksissa. Pienissä paikallisissa tulehduksissa CRP-pitoisuus ei kuitenkaan kohoa tarpeeksi korkealle eikä siksi ole niissä välttämättä kovin luotettava mittari virus- ja bakteeriperäisen infektion erottelun kannalta. (Tunturi 2021.)

CRP-pitoisuuden mittaamista käytetään myös erilaisten mikrobilääkkeiden, kuten antibioottihoitojen tarpeellisuuden arvioinnissa. Lisäksi CRP-pitoisuuden määrittäminen on hyödyllinen hoitovasteen seurannassa. Mikäli määrätty mikrobilääke tehoaa, CRP-arvo laskee. Vaikka CRP-arvo olisi laskusuuntainen, on kuitenkin hyvä huomioida potilaan yleinen hyvinvointi. (Tunturi 2021; Alahengitystieinfektiot (aikuiset): Käypä hoito -suositus, 2015.)

### 3 Vierianalytiikka ja laadunvarmistus

Vierianalytiikka on kliinisessä laboratoriossa tai sen ulkopuolella tapahtuvaa diagnostista analytiikkaa, joka voidaan toteuttaa potilaan läheisyydessä siihen tarkoitetuilla vieritestilaitteilla (Suomen Bioanalytikkoliitto ry n.d). Vieritestejä voidaan tehdä esimerkiksi perusterveydenhuoltoon kuuluvalla terveysasemalla, neuvolassa tai ensihoidon lomassa. Vieritestejä voivat suorittaa laboratorioammattilaiset eli bioanalytikot, mutta useimmiten vieritestin suorittaa ei-laboratorioalan ammattilaiset, kuten ensihoitajat tai lääkärit. Vieritesti voi olla myös ilman vierilaitetta tehtävä testi, jossa tuloksen pystyy lukemaan itse testin suorittaja, esimerkiksi virtsan kemiallinen seulonta liuskatestillä. Lisäksi vieritestauksen yksi muoto on omaseuranta, jossa tarkoituksena on seurata potilaan itse suorittamaa vieritestausta ja sen laadukkuutta. (Labquality n.d.)

Vierianalytiikka mahdollistaa nopeat vastaukset halutusta tutkimuksesta, mikä nopeuttaa merkittävästi hoitopäätöksien ja diagnoosin tekemistä. Lisäksi vierianalytiikan vierilaitteisto antaa laadukkaita tuloksia ja täyttää samat vaatimukset kliinisen laboratorion analyysilaitteiston kanssa, mikäli sen käyttö on ammattimaista. Luotettavan vieritestin perusta on testin oikeaoppinen käyttö, mikä toteutuu asianmukaisella perehdytyksellä laitteen käyttöön, laitteen säännöllisillä huoltotoimenpiteillä ja kontrolloinnilla sekä laadunvarmistuksella. (Labquality n.d.)

#### 3.1 Laadunvarmistus

Myös vierianalytiikassa tulee huolehtia laadunvarmistuksen toteutumisesta. Laadunvarmistus mahdollistaa tarvittavan ja ennalta määritetyn laatutason toteutumisen, jotta vieritestilaitetta voidaan hyödyntää potilaan hoidossa. Ennen vieritestilaitteen käyttöönottoa laite tulee validoida eli osoittaa sen sopivuus ja suorituskky halutussa käyttötarkoituksessa. Lisäksi laite tulee verifioida eli varmistaa, että jo validoidun laitemallin uusi yksikkö on toimiva. Kun laite on otettu käyttöön, sitä voidaan kalibroida laitevalmistajan ohjeistuksen ja

käytäntöjen mukaan. Kalibroinnin tarkoituksena on säätää laite näyttämään oikeaa tulosta. (Labquality n.d.) Kalibroinnissa analysoidaan kalibrintiliuoksia potilasnäytteiden tavoin. Liuosten pitoisuudet tunnetaan etukäteen, sekä yleensä niitä on useampaa tyyppiä esimerkiksi matalan ja korkean pitoisuuden kalibrintiliuokset. (Mitchell 2016.) Osa laitteista on valmiiksi tehdaskalibroituja, mikä tarkoittaa, että laitteet ovat kalibroitu jo valmistusvaiheessa kontrolloiduissa laboratorio-olosuhteissa. Tehdaskalibroinnin ansiosta käyttäjän ei tarvitse tehdä kalibroitua itse ja näin ollen se estää myös mahdolliset virheet, joita kalibroinnin aikana voi käydä ja jotka vaikuttavat myös kalibrintituloksiin. (Hoss ym. 2017.)

Itse laadun toteutumista seurataan sisäisen laadunohjauksen ja ulkoisen laadunarvioinnin avulla. Sisäisellä laadunohjauksella tarkoitetaan vieritestin ja siihen tarkoitettun laitteen säännöllistä kontrollointia, jolla varmistetaan, että laitteen antama tulostasoa pysyy samana päivästä riippumatta. Sisäisessä laadunohjauksessa jokaiselle testille on asetettu kontrollin tavoiteväli. Itse kontrollointiin kuuluu, sekä toiminnan kontrollointi eli testin suorittajan osaamistason varmistus, että laitteen ja sen reagenssien kontrollointi. Mikäli kontrollin tulos ei asetu tavoitevälille, tulee kontrollit analysoida uudestaan ja tehdä tarvittavat korjaustoimenpiteet. Potilasnäytteitä ei saa analysoida ennen kuin tulokset ovat tavoitevälissä. (Labquality n.d.)

Sisäisessä laadunohjauksessa käytettävät kontrollit ovat yleensä kaupallisia kontrolliliuoksia, joiden tulostasoa on ennalta tiedossa. Usein käytössä ovat valmistajan omat kontrolliliuokset, mutta kolmannen osapuolen kontrolleissa testin suorituskykyä pystytään arvioimaan riippumattomasti, jolloin kyseiset liuokset olisivat paras valinta kontrollointiin. Sisäiseen laadunohjaukseen kuuluu osaksi myös laitteiden väliset tulostasovertailut, joita organisoii yleensä tukilaboratorio. Tulostasovertailuissa verrataan keskenään saman yksikön kaikkia laitteita, eri yksiköiden välisiä laitteita tai vieritestilaitetta laboratorion analysaattoriin. (Labquality n.d.)

Ulkoisessa laadunarvioinnissa jokin toimija järjestää ulkoisia näytekierroksia, jossa hyödynnetään toimijan lähettämiä kontrollimateriaaleja. Kontrollien

tulostasoa ei tiedetä etukäteen ja ne tulee analysoida potilasnäytteiden tavoin. Kierrokselle osallistuvien yksiköiden tulokset kerätään yhteen ja niistä tehdään raportti, jossa tuloksia verrataan toisiinsa. Tällä tavoin varmistetaan, että laitteiden tulostasot ovat samat kaikilla, jotka käyttävät samaa menetelmää. (Labquality n.d.)

## 4 Laitteet

### 4.1 QuikRead go easy CRP -vieritestit

QuikRead go easy CRP on yksi Aidianin QuikRead go -sarjan vieritesteistä. Quikread go easy -vieritesti suoritetaan QuikRead go -vierilaitteella. Vierianalytiikalle ominaisesti myös QuikRead go -vierilaite antaa CRP-vieritestitulokset nopeasti; vain kahdessa minuutissa. (Aidian n.d.b.) Vieritestin tulokset asettuvat mittausvälille 1–200 mg/l, riippuen näytemateriaalista. Plasman mittausalue on 1-120 mg/l, ja yli 120 mg/l tuloksissa tuloksena esitetään lukema >120 mg/l. Kokoverinäytteiden kohdalla mittausalue on laajempi, ja tämä vaihtelee kokoveren hematokriittipitoisuuden (%) mukaan. (Aidian 2023.)

Analyysiin tarvittava näytemäärä on 10 µl. Näytemateriaalina voidaan käyttää kapillaarivertaa suoraan sormenpästä, kokoverta, seerumia tai plasmaa. Laitteen mittausmenetelmä perustuu immunoturbidimetriaan. (Aidian n.d.b.)

Itse laitetta lukuun ottamatta kaikki CRP-testin suorittamiseen tarvittavat tarvikkeet, joita ovat näytekyvetit, reagenssikorkit sekä näytteenottimet, sisältyvät QuikRead go easy CRP -testipakkaukseen (Aidian 2023).

### 4.2 Cobas 8000 sarjan analysaattori

Cobas 8000 sarjan analysaattori on erilaisista moduuleista koottu automatisoitu klinisen kemian analysaattori. Analysaattorin mittausperiaatteisiin kuuluvat erilaiset immunokemialliset menetelmät, fotometriset menetelmät sekä ioniselektiiviset mittaukset. Analysaattori analysoi näytteitä kvalitatiivisesti, puolikvantitatiivisesti sekä kvantitatiivisesti. (Roche Diagnostics 2023a.) Kvalitatiivisessa mittauksessa analysaattori mittaa, onko näytteessä tutkittavaa ainetta (Kielikone Oy 2023a) ja kvantitatiivisissa mittauksissa analysaattori mittaa näytteessä olevan tutkittavan aineen määrää (Kielikone Oy 2023b).

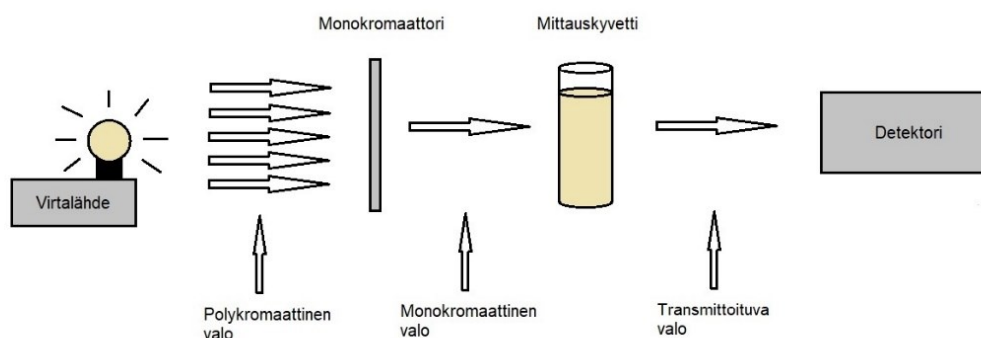
Analysaattori voi analysoida paljon eri näyttemateriaaleja, kuten esimerkiksi seerumia ja plasmata, virtsata, kokoverta sekä aivoselkädinnestettä (Roche Diagnostics 2023a).

CRP:n mittaamiseen Cobas 8000 sarjan analysaattorilla tarvitaan klinisen kemian Cobas c701 tai Cobas c702 moduuli, jotka eroavat toisistaan siten, että c702 moduulissa on automaattinen reagenssien hallinta. Kummatkin moduulit ovat täysin automatisoituja ja voivat analysoida jopa 2000 testiä tunnissa. Näillä moduuleilla voidaan analysoida runsaasti eri analyyttejä ja niiden analysointi tapahtuu fotometrisillä menetelmillä. (Roche Diagnostics 2023b; Roche Diagnostics 2023c.) CRP:n mittaus näillä analysaattorin moduuleilla tapahtuu immunoturbidimetrisesti (Roche Diagnostics 2022).

#### 4.3 Immunoturbidimetria

Immunoturbidimetria yhdistää immunokemialliset ja fotometriset menetelmät luoden nopean ja automatisoitavan menetelmän (Savolainen & Parviainen 2010, luku 8). Yleisesti immunokemiallisissa menetelmissä mitattava aine on joko antigeeni tai vasta-aine, ja näiden mittauksessa hyödynnetään antigeenien ja vasta-aineiden sitoutumista toisiinsa (Halonen 200, s. 90).

Turbidimetria puolestaan on yksi fotometrisistä menetelmistä, jotka perustuvat näytteen läpi kulkevan valon mittaamiseen. Näytteessä olevat liukenemattomat partikkelit saavat valon siroamaan partikkeleista useisiin eri suuntiin aiheuttaen näytteen läpi kulkevan valon vähenemistä, jota turbidimetriassa mitataan ja jonka avulla saadaan selville liukenemattomien partikkelien pitoisuus. (Halonen 2004, s. 66–72.)



Kuva 1. Fotometrin toimintaperiaate (mukaillen Alagrund ym. 2010).

Turbidimetria noudattaa samaa periaatetta spektrofotometrian kanssa, joka on havainnollistettu kuvassa 1. Spektrofotometrin virtalähteeseen kytketyn lampun polykromaattinen valo eli valo, joka sisältää monia eri aallonpituuksia, ohjataan sisäänmenoaukon kautta suodattimeen tai monokromaattoriin, esimerkiksi hilaan tai prismaan, joka hajottaa polykromaattisen valon eri aallonpituuksia sisältäväksi spektriksi. Tästä spektristä voidaan erottaa halutulla aallonpituudella oleva valo, eli monokromaattinen valo. Tämä monokromaattinen valo ohjataan ulosmenoaukon kautta näytekyvettiin, jossa valo siroaa, heijastuu ja imeytyy eli absorboituu näytteessä oleviin molekyyliin. Sironnan, heijastumisen ja absorboitumisen jälkeen näytteen läpi mennyt eli transmitoitunut valo mitataan valodetektorilla, jossa valo muutetaan sähkömagneettiseksi signaaliksi. Signaalin voimakkuuden avulla saadaan joko suoraan tai laskemalla mitatun aineen pitoisuus. (Halonen 2004, s. 66–72; Åkerman & Jokela 2010, s. 56.)

#### 4.4 CRP:n määrittäminen QuikRead go easy CRP -vieritestillä

CRP:n määrittäminen QuikRead go easy CRP -vieritestissä QuikRead Go-vierilaitteella tapahtuu immunoturbidimetrisesti reagenssikorkilla suljetussa

näytekyvetissä. Korkilla suljettu kyveti asetetaan laitteeseen ja laite painaa reagenssikorkin alas. Tällöin CRP-vasta-aineilla päällystetyt mikropartikkelit vapautuvat korkista näytettä sisältävään puskuriliuokseen, missä nämä reagenssikorkista peräisin olevat vasta-aineet reagoivat näytteen CRP-antigeenien kanssa muodostaen samentuman. (Aidian 2023.) Kun tämä kemiallisen reaktion aiheuttama samentuminen on tapahtunut, näytteen pitoisuus mitataan turbidimetrisesti. Näytteen läpi ohjataan valo, joka heijastuu, siroaa ja imeytyy näytteeseen aiheuttaen valon vähenemistä. Valon väheneminen kertoo suoraan tai laskennallisesti näytteen CRP-pitoisuuden. (Halonen 2004, s. 66–72; Åkerman & Jokela 2010, s. 56.)

#### 4.5 CRP:n määrittäminen Cobas 8000 sarjan analyysilaitteella

CRP:n määrittäminen analyysilaitteella tapahtuu immunoturbidimetrisesti. Roche CRP4 reagenssikasetti sisältää kahta eri reagenssia. Toisessa on naudan seerumin albumiinia sisältävää puskuriliuosta, ja toinen reagenssi sisältää hiiristä eristettyjä lateksipartikkeleilla päällystettyjä monoklonaalisia CRP-vasta-aineita glyseriinipuskuriliuoksessa, sekä hiiristä eristettyjä immunoglobuliineja eli vasta-aineina toimivia proteiineja. (Roche Diagnostics 2022; Terveyskirjasto 2016.) Monoklonaaliset vasta-aineet ovat antigeenispesifisiä eli ne tunnistavat vain yhden spesifisen antigeenin, johon ne sitoutuvat (Halonen 2004, s. 90).

Määrittämyksen aikana kyvetissä potilasnäytteen CRP agglutinoituu hiiristä saatujen lateksipartikkeleilla päällystettyjen monoklonaalisten CRP vasta-aineiden kanssa muodostaen antigeeni-vasta-ainekompleksin, mikä tekee näytteestä samean (Roche Diagnostics 2022). Kun kyvetiin ohjataan valoa, se siroaa kyvetissä olevista antigeeni-vasta-ainekomplekseista aiheuttaen läpikulkevan monokromaattisen valon vähenemistä, jonka määrää mitataan (Åkerman 2010, s.83–85).



#### 4.6 QuikRead go easy CRP -vieritestin analyysiin sekä tuloksiin vaikuttavat tekijät

QuikRead go easy CRP -vieritestissä näytteen analysointia häiritseviksi tekijöiksi tietyissä pitoisuuksissa on ilmoitettu bilirubiini (>400 µmol/l), C-vitamiini (>200 µmol/l), triglyseridit (>11,5 mmol/l), kolesteroli (10,0 mmol/l), reumafaktorit (525 IU/ml) ja leukosyytit ( $87 \times 10^9$  solua) (Aidian 2023).

QuikRead go easy CRP -vieritestissä kokoverinäytteissä CRP:n mittausalueeksi on ilmoitettu 1–200 mg/l. Mittausalue kuitenkin vaihtelee veren hematokriittiarvon (%) mukaan (Taulukko 1). Taulukon mukaan mittausalue 1–200 mg/l pätee, kun veren hematokriittiarvo on 40 %. (Aidian 2023.) Veren hematokriittiarvo kertoo punasolujen tilavuusosuuden verestä. Hematokriitin viitearvoina pidetään miehillä 39–40 % ja naisilla 35–46 %. (Tunturi 2022.)

Taulukko 1. Hematokriittiarvot ja niiden mukaiset mittausalueet (mukaillen Aidian 2023.)

| Hematokriittiarvo (%) | Kokoverinäytteen mittausalue (mg/l) | Hematokriittiarvo (%) | Kokoverinäytteen mittausalue (mg/l) |
|-----------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| 15–19                 | 1,0–140                             | 46–50                 | 1,2–220                             |
| 20–24                 | 1,0–150                             | 51–53                 | 1,3–240                             |
| 25–29                 | 1,0–160                             | 54–57                 | 1,4–260                             |
| 30–33                 | 1,0–170                             | 58–60                 | 1,5–280                             |
| 34–36                 | 1,0–180                             | 61–64                 | 1,7–300                             |
| 37–39                 | 1,0–190                             | 65–68                 | 1,9–340                             |
| 40–42                 | 1,0–200                             | 69–71                 | 2,1–380                             |
| 43–45                 | 1,1–210                             | 72–75                 | 2,4–420                             |

QuikRead go easy CRP -vieritestissä väriä mittaustuloksia voi syntyä myös, jos näytteenottimessa on liikaa näytettä (yli 10ml). Näyttemateriaalia ei saa olla kapillaarin ulkopuolella ja kapillaarin tulee täyttyä kokonaan. Näytteenotin toimii kapillaarimenetelmällä, eli se imaisee näytteen kapillaarin sisälle.

Kapillaariverinäytteissä näytteenotin ei saa koskea ihoa vaan ainoastaan veripisaraa. Näytteenotinta tulisi pitää melkein vaakasuorassa, jotta se täyttyy varmasti oikein, eikä sisään päädy ilmakuplia. Ilmakuplien vuoksi itse näytettä kerätään liian vähän, joka voi aiheuttaa myös väriä tuloksia. (Aidian 2021.)

#### 4.7 Cobas 8000 sarjan analysaattorin analyysiin sekä tuloksiin vaikuttavat tekijät

CRP:n testikohtaisen menetelmäohjeen (Roche Diagnostics 2022) mukaan testi antaa luotettavia tuloksia aina 1200 mg/l saakka eikä se ole erityisen herkkä erilaisille virhelähteille. Ohjeen mukaan näytteen I (Ikteria-indeksi) indeksin tulee olla yli 60, eli yli 60 mg/dl, H (Hemolyysi-indeksi) indeksin yli 1000, eli yli 1000 mg/dl ja L (Lipemia-indeksi) indeksin yli 1000 ennen kuin nämä vaikuttavat mitattavan CRP-pitoisuuteen. Lisäksi ohjeesta käy ilmi, että L-indeksi, eli näytteen sameus, korreloi huonosti näytteen triglyseridien pitoisuuden kanssa. (Roche Diagnostics 2022.)

Cobas-analysaattorilla on mahdollisuus määrittää näytteen hemolyysille, ikterialle ja lipemialle oma arvo. Näistä puhutaan tutummin HIL-indexinä. Cobas-analysaattori analysoi näytteestä halutun analyytin rinnalla edellä mainitun HIL-indexin. Näitä saatuja arvoja voidaan käyttää hyväksi arvioitaessa näytteen edustavuutta ja tuloksen luotettavuutta. Eri analyyteille on omat rajansa hemolyysin, ikterian ja lipemian näytteen analyysin häiritsevyyden asteeseen. (Roche Diagnostics 2023d, s.1937–1940.)

Hemolyysi, lipemia ja ikteria ovat yleisimpiä ja merkittävimpiä kliiniskemiallisten analyysien häiriötekijöitä. Hemolyysi tarkoittaa veren punasolujen hajoamista. Hemolyysiä voi tapahtua joko *in vivo* tai *in vitro*. *In vivo* hemolyysi tapahtuu elimistön sisäisesti punasolujen ennenaikaisen kuoleamisen seurauksena. Tähän

syynä voi olla esimerkiksi elimistön myrkytystila tai autoimmuunisairaus, joka kohdistuu punasoluihin. *In vitro* hemolyysi tapahtuu elimistön ulkopuolella. *In vitro* hemolyysi voi aiheutua pääasiallisesti verinäytteiden vääränlaisen näytteenoton tai näytteenkäsittelyn takia. (Omar ym. 2019.)

*In vitro* hemolyysin seurauksena punasolujen sisäisiä komponentteja vapautuu näytteeseen. Hemolyysi voi siis aiheuttaa virheellisen korkeita tai matalia tuloksia mitattavan analyytin suhteen tai haitata analyysin suoritusta. Esimerkiksi veren kaliumpitoisuus voi nousta merkittävästi hemolyytteisissä näytteissä, sillä punasolut sisältävät reilusti kaliumia intrasellulaarisesti eli solunsisäisesti. Tällöin määritettävän analyytin pitoisuus ei välttämättä edusta potilaan oikeata tilannetta. (Heireman ym. 2017; Knezevic ym. 2020.)

Hemolyysissä punasoluista vapautunut hemoglobiini voi haitata spektrofotometrisiä mittauksia tietyillä valon aallonpituuksilla aiheuttamalla mittauksiin tausta-absorbanssia. Kyseinen hemoglobiini voi myös aiheuttaa ristireaktioita immunokemiallisissa analyyseissä käytettävien vasta-aineiden kanssa, jolloin mittauksesta voidaan saada virheellisiä tuloksia. (Heireman ym. 2017; Knezevic ym. 2020.)

Lipemia puolestaan aiheutuu näytteen sisältämien lipoproteiinien kohonneesta määrästä. Lipoproteiinien lukeutuu muun muassa kylomikronit sekä VLDL-, HDL- ja LDL-molekyylit. (Farrel ym. 2016.) Lipemia aiheuttaa seerumi- ja plasmanäytteen samentumista, joka voidaan nähdä kyseisissä näytteissä myös silmämääräisesti. Lipemia aiheuttaa valon ylimääräistä siroamista näytteessä, jolloin näytteen läpi päässeeseen eli transmittoituneeseen valon tai näytteeseen absorboituneeseen valon mittaus häiriintyy. (Knezevic ym. 2020; Farrel ym. 2016.)

Ikteria aiheutuu kohonneesta bilirubiinipitoisuudesta. Kohonnut bilirubiinipitoisuus voidaan huomata silmämääräisesti näytteen korostuneesta keltaisesta väristä. Ikteria voi haitata näytteen analysointia häiritsemällä spektrofotometrisiä määrittäviä tietyillä aallonpituuksilla tai vaikuttamalla analyysin suoritukseen erilaisten kemiallisten reaktioiden kautta. Ikterian

häiritsevä vaikutus näytteen analysointiin tai sen tulokseen riippuu paljolti myös määritettävästä analyytistä. (Mainali ym. 2021; Farrel ym. 2016.)

Muita CRP-pitoisuuden määrittämiseen vaikuttavia tekijöitä ovat muun muassa reumafaktorit, immunoglobuliinit ja jotkin lääkkeaineet. Reumafaktoreiden konsentraatio tulee olla yli 1200 IU/ml ja immunoglobuliinien pitoisuus yli 50 g/l ennen kuin ne vaikuttavat määritettävään CRP-pitoisuuteen. Lääkkeaineista on tutkittu, että tikarsilliini vaikuttaa CRP-pitoisuuteen, kun sen konsentraatio on yli 225 mg/l. (Roche Diagnostics 2022.)

Lisäksi on pieni mahdollisuus, että näytteessä on mukana ihmisen anti-hiirivasta-aineita, jotka voivat reagoida testireagenssin hiiristä peräisin olevien CRP-vasta-aineiden kanssa antaen liian matalia tuloksia tai tulokset eivät ole luotettavia potilaan sairastaessa gammapatiaa, erityisesti Waldenströmin makroglobulinemiaa (Roche Diagnostics 2022). Waldenströmin makroglobulinemia on pahanlaatuinen verisairaus, jossa potilaan veressä on sairaiden B-lymfosyyttien erittämää IgM-immunoglobuliinia (Putkonen & Silvennoinen 2015).

## 5 Tutkimusmenetelmät

Opinnäytetyössä analysoidut potilasnäytteet ja niistä kerätty tutkimusaineisto analysoitiin tilastollisin menetelmin, hyödyntäen Passing-Bablok-regressioanalyysia ja Bland-Altman-kuvaajaa. Tämän lisäksi analyysiin kuului erilaiset tilastolliset tunnusluvut. Aineisto analysoitiin Microsoft Excel-ohjelman ja myös siihen ladattavan XLSTAT-ilmaisversion avulla. Opinnäytetyö on tilastollinen eli kvantitatiivinen tutkimus, jossa tutkimusaineistoa käsitellään lukujen ja tilastollisten kuvaajien avulla (Valli 2015). Tavoitteena on menetelmävertailun ja tilastollisen analyysin kautta saada lisää informaatiota vierilaitteen toiminnasta ja toimintakyvystä. Opinnäytetyön tuottama materiaali siirtyy toimeksiantajan eli Aidianin käyttöön

**Tilastolliset tunnusluvut eli sijainti- ja hajontaluvut** ovat esimerkkejä tilastollisessa analyysissa käytettävistä luvuista, joita hyödynnetään numeroita sisältävien aineistojen analyysiin ja tiivistämiseen, sekä kuvaamaan muuttajan jakaumaa aineistossa (Tilastokeskus n.d.a; Ventures 2020). Sijaintiluvut kertovat arvojen keskeisestä sijainnista ja sijaintilukuihin kuuluvat muun muassa keskiarvo, mediaani ja moodi (Campbell ym. 2016). Hajontalukuja puolestaan käytetään yhdessä keskiluvun kanssa, sillä ne ilmaisevat sen, kuinka paljon kyseiset arvot ovat hajautuneet toisiinsa nähden. Hajontalukuja ovat esimerkiksi variaatiosuhde ja keskihajonta. (Tietoarkisto 2017.)

**Korrelaatio** kuvaa kahden muuttujan välistä riippuvuutta (Tilastokeskus n.d.b). Korrelaatiota mitataan korrelaatiokertoimen avulla, joka vaihtelee +1 ja -1 välillä. Jos kahden muuttujan välillä on korkea korrelaatio eli ne ovat riippuvaisia toisistaan, ilmaistaan tätä riippuvuutta numeroilla +1 tai -1. Positiivinen korrelaatiokerroin ilmaisee, että toisen muuttujan kasvaessa myös toinen muuttuja kasvaa tai toisen muuttujan laskeessa myös toinen muuttuja laskee. Negatiivisessa korrelaatioissa toisen muuttujan kasvaessa toinen muuttuja laskee. Korrelaatiokerroin 0 kertoo korrelaation eli riippuvuuden puuttumisesta. (The BMJ n.d.)

**Pearsonin korrelaatio ( r )** on yleisin tunnusluku, jota hyödynnetään kuvaamaan arvojen välistä korrelaatiota. Ennen korrelaation laskemista muuttujan arvoille tulee laskea kovarianssi eli yhteisvaihtelun tulos, joka kuvaa kahden jatkuvan muuttujan välistä riippuvuutta muuttujien poikkeavissa keskiarvoissa. (Kestilä-Kekkonen n.d.) Kovarianssin kaava on Tampereen yhteiskuntatieteellisen tietoarkiston (Kestilä-Kekkonen n.d) mukaisesti:

$$cov(x, y) = \frac{\sum(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{N - 1} \quad (1)$$

Kaava 1. Kovarianssin kaava

jossa

$x_i$  on muuttujan x i:nnen havainnon arvo

$\bar{x}$  on muuttujan x keskiarvo

$y_i$  on muuttujan y i:nnen havainnon arvo

$\bar{y}$  on muuttujan y keskiarvo

N on havaintojen lukumäärä

Kyseistä korrelaatiokerrointa käytetään yleensä välimatka- ja suhteasteikollisille muuttujille (Mellin 2005). Kuten korrelaatiokerroin niin myös Pearsonin korrelaationkerroin kuvaa lineaarisen riippuvuuden voimakkuutta ja sen arvot vaihtelevat välillä -1...+1. Mikäli kyseessä on täydellinen lineaarinen riippuvuus, tulisi muuttujien arvot sijoittua hajontataulukossa samalle suoralle viivalle. (Tilastokeskus n.d.c.) Pearsonin korrelaatiokerroin lasketaan Tampereen yhteiskuntatieteellisen tietoarkiston (Kestilä-Kekkonen n.d) mukaisesti kaavalla:

$$r(\text{Pearsonin korrelaatiokerroin}) = \frac{\text{kovarianssi}(x, y)}{\text{keskihajonta}(x) \times \text{keskihajonta}(y)} \quad (2)$$

Kaava 2. Pearsonin korrelaatiokerroin

**Aritmeettinen keskiarvo eli Mean** on kaikkein yleisimmin käytetty keskiluku, joka kuvaa muuttujan keskimääräisyyttä. Aritmeettista keskiarvoa voidaan hyödyntää, kun muuttuja on mitattu välimatka- tai suhdeasteikolla. Aritmeettinen keskiarvo saadaan, kun lasketaan yhteen kaikki havaintojen arvot ja jaetaan tämä summa havaintojen määrällä. (Tilastokeskus n.d.d; Tietoarkisto n.d.)

Lauseke on Cuemath-sivuston mukaisesti:

$$x = \frac{\text{havaintojen summa}}{\text{havaintojen määrä}} = \frac{\sum xi}{n} \quad (3)$$

Kaava 3. Aritmeettinen keskiarvo

**Mediaani** on keskiluku, jota tulee käyttää järjestys-, välimatka- tai suhdeasteikolla. Mediaani ei ole herkkä poikkeaville ääriarvoille, kuten aritmeettinen keskiluku. Mediaanin saa, kun asettaa halutun muuttujan arvot suuruusjärjestykseen ja katsoo arvoista keskimmäisen tai keskimmäiset luvut. (Tilastokeskus n.d.d; Tietoarkisto n.d.)

**Lineaarinen regressio** on osa regressioanalyysia ja sen avulla pystytään mallintamaan muuttujien arvojen riippuvuutta toisistaan, matemaattisen kuvaajan avulla (Mellin 2006). Regressiosuoran yhtälö on Tampereen yhteiskuntatieteellisen tietoarkiston (Ellonen ym. n.d) mukaisesti:

$$y = a + bx \quad (4)$$

Kaava 4. Suoran yhtälö

jossa

a on suoran vakiokerroin

b on suoran kulmakerroin

**Passing-Bablok-regressioanalyysi** on tilastollinen menettely, jonka avulla voidaan luotettavasti arvioida eri analyttisten menetelmien yhteensopivuutta ja mahdollista systemaattista virhettä niiden välillä (Bilić-Zulle 2011). Passing-Bablok menetelmä on ei-parametrinen menetelmä, joka ei ole herkkä poikkeaville arvoille tai erilaisille virheille, sillä menetelmässä ei ole tiettyjä oletuksia näytteiden jakautumisesta tai mittausvirheistä (MedCalc 2023a). Passing-Bablok -kuvaajassa hyödynnetään mediaanisuoraa eli niin sanottua ”Passing-Bablokin -viivaa”, joka muodostuu mitattujen tuloksien kulmakertoimien mediaaneista ja poikkeamasta, jonka avulla voidaan säädellä muuttujan lineaarista ennustusta eli niin sanotusti pakottaa regressioviivaa kulkemaan halutun pisteen läpi y-akselilla (Baumdicker & al. 2020). Kyseinen regressioanalyysi ei luo oletuksia mittausvirheiden jakautumisesta, jolloin mittauspisteiden vaihtelukaan ei välttämättä pysy vakiona koko mittausvälin. (Analyse-It n.d.) Passing-Bablok -menetelmässä kahden mittausmenetelmän välillä on lineaarinen suhde, josta menetelmä tekee sirontakaavion ja regressioviivayhtälön kahden tietojoukon avulla. Regressioviivayhtälössä leikkauspiste edustaa vakiollista ja systemaattista mittausvirhettä. (Bilić-Zulle 2011.)

**Bland-Altman kuvaaja** kuvaa kahden kvantitatiivisen mittauksen välistä yhtäläisyyttä. Menetelmässä lasketaan tilastolliset rajat hyödyntämällä kahden menetelmän mittausarvojen erotuksen keskiarvoa ja keskihajontaa ( $s$ ). Bland-Altman-metodissa tilastollinen kuvaaja on XY-hajontakäyrä. Y-akseli näyttää eron kahden mittauksen välillä, kun taas X-akseli edustaa kyseisten mittauksien keskiarvoa. (Giavarina 2015.) Kuvaajassa hyödynnetään  $\pm 2$  standardipoikkeamaa, jolla pyritään selvittämään 95 %:n luottamusväli (Doğan 2018).

**95 % luottamusvälillä (Limits of Agreement)** tarkoitetaan rajoja, joiden avulla haluttua kohdetta voidaan kuvata tietyllä otoksella. Jatkuvässä muuttujassa havaintojen lukumäärän kasvaessa myös hajonnasta aiheutuva epätarkkuus vähenee ja luottamusvälit kapenevat. (Uhari 1992.) Luottamusväli kuvaa sitä, millä todennäköisyydellä tulevissa analyyseissä kuvattu perusjoukko, eli tässä



tapauksessa Cobaksen ja QuikRead go easy CRP -vieritestin analyysitulosten arvot, sijoittuvat ennalta määritetylle luottamusvälille. 95 %:n luottamusvälillä tarkoitetaan, että analysoidut tulokset tai niiden erot osuvat luottamusvälin sisällä oleviin arvoihin 95 %:n todennäköisyydellä. (Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoarkisto n.d.) Kun lasketaan 95 %:n luottamusväli tuloksien keskihajonnan ja keskiarvon perusteella, niin voidaan olettaa, että tulosten erotuksista noin 95 % on myös luottamusvälien sisäpuolella (Myles ym. 2007).

## 6 Opinnäytetyön tavoite ja tarkoitus

Tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli arvioida Aidianin QuikRead go easy CRP -vieritestin suorituskykyä vertailemalla Aidianin QuikRead go easy CRP -vieritestillä analysoituja CRP-tuloksia kliinisen kemian Cobas 8000 sarjan analysaattorilla analysoituihin tuloksiin. P-CRP näytteet oli analysoitu TYKS laboratoriot, Kliinisen kemian Päivystys- ja automaatiolaboratorion Cobas-analysaattorilla li-hepariiniplasmasta.

Aidianin QuikRead go easy CRP -vieritestillä näytteet analysoitiin, sekä li-hepariiniplasmasta että saman potilaan samalla näytteenotokerralla otetusta EDTA-kokoverinäytteestä, jolloin saatiin tehtyä tulostasovertailua myös vierilaitteella analysoitujen EDTA-kokoverinäytteiden ja li-hepariiniplasmanäytteiden välillä. Tavoitteena oli menetelmävertailun ja tilastollisen analyysin kautta saada lisää informaatiota vierilaitteen toiminnasta ja toimintakyvystä. Opinnäytetyön tuottama materiaali siirtyy Aidianin käyttöön koskien kyseistä vierilaitetta.

### 6.1 Opinnäytetyön metodologiset lähtökohdat

Opinnäytetyössä hyödynnettiin toiminnallisen ja tutkimuksellisen opinnäytetyön piirteitä. Tutkimuksellisessa opinnäytetyössä on jokin rajattu tutkimuskysymys, josta halutaan uutta tietoa. Uuden tiedon laatiminen perustuu jo aiheeseen liittyvään aikaisempaan tietoperustaan. (Salonen 2013.) Opinnäytetyössämme tämä on kliiniskemiallisen analysaattorin ja vierilaitteen suorituskyvyn sekä menetelmien vertailu; vastaavatko saadut tulokset toisiaan ja voidaanko niitä pitää luotettavia.

Uutta tietoa etsitään empiirisen eli havainnoivan tutkimuksen avulla, oikeaa tutkimusmenetelmää hyödyntäen. Empiirisessä tutkimustyössä tuloksia saadaan tekemällä konkreettisia havaintoja tutkimuskohteesta ja analysoimalla niitä. (Jyväskylän yliopisto 2015.) Tutkimuksellisessa opinnäytetyössä kerätään ensiksi tarvittava faktoihin perustuva tietopohja tutkittavasta aiheesta, jonka

jälkeen suunnitellaan tutkimus, jolla saadaan uutta tietoa asiasta. Tutkimuksen toteuttamisen jälkeen tulokset kootaan yhteen ja ne analysoidaan. (Salonen 2013.)

## 6.2 Opinnäytetyön eettiset lähtökohdat

Opinnäytetyön prosessissa tulee seurata hyvän tieteellisen käytännön ohjeistuksia. Tutkimukselliseen toimintaan liittyviin yleisiin arvoihin kuuluu muun muassa rehellisyys ja huolellisuus tiedon raportoinnissa, sekä sen tuottamisessa. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2021.)

Opinnäytetyön tietoperusta rakennetaan aikaisemmista tutkimuksista ja muusta luotettavasti laaditusta faktatiedosta. Näitä käytettäessä tulee ilmaista tiedon oikea alkuperä ja niiden laatijat. Tätä lähteiden oikeanlaista käyttöä määrää lainsäädäntö ja aikaisemmin mainittu hyvän tieteellisen käytännön ohjeistus. (Arene 2021.)

Kyseisessä opinnäytetyössä käsiteltiin oikeita potilasnäytteitä, joten niiden tuli pysyä tunnistamattomina koko opinnäytetyöprosessin ajan. Näytteet tulivat opinnäytetyön tutkimukseen juoksevilla näytenumeroilla, joista ei voinut selvittää henkilötietoja tai yhdistää niitä kehenkään henkilöön. Näytteet olivat ylijäämänäytteitä ja ne oli ennalta analysoitu TYKS laboratoriot, Kliinisen kemian Päivystys- ja automaatiolaboratoriossa, joten potilaille ei aiheutunut haittaa näytteiden käytöstä opinnäytetyössä. Potilasnäytteitä käytettiin vain suunnitelmassa ja opinnäytetyösopimuksessa mainittuihin käyttötarkoituksiin. TYKS laboratoriot, Kliinisen kemian Päivystys- ja automaatiolaboratorio ei vastannut mahdollisista vaaratilanteista, kuten esimerkiksi tartuntavaarallisista näytteistä. Tämän takia näytteitä käsiteltiin asianmukaisin turvatoimin ja ne hävitettiin erityisjätteiden hävitysohjeiden mukaisesti, kun niiden käyttötarkoitus oli toteutunut.

## 7 Menetelmävertailu

### 7.1 Suunnitelma

Menetelmävertailussa verrattiin QuikRead go easy CRP -vieritestin antamia tuloksia Cobas 8000 sarjan analysaattoriin. Vierilaitteella analysoitavat näytteet analysoitiin loppusyksystä 2022.

Menetelmävertailussa käytettävät näytteet ja referenssimenetelmällä saadut tulokset saatiin Päivystys- ja automaatiolaboratoriosta, jossa Cobas 8000 sarjan analysaattorilla oli tehty P-CRP -tutkimus li-hepariiniputkiin otetuista plasmanäytteistä. Vieritestissä näytelaatuna käytettiin sekä li-hepariiniplasmaa että EDTA-kokoverta. Molempia näytelaatuja hankittiin 100 kappaletta (n=100). Yhteensä siis 100 plasmanäytettä ja 100 kokoverinäytettä, jotka olivat vierilaitteen mittausvälin 1–200 mg/l puitteissa. Plasma- ja kokoverinäytteet hankittiin pareina eli potilailta, joilta oli otettu P-CRP tutkimuksen lisäksi esimerkiksi B-PVK eli EDTA-kokoverinäyte.

Päivystys- ja automaatiolaboratorio keräsi näytteet ja ne luovutettiin keräyspäivän aikana. Tämän jälkeen näytteet analysoitiin QuikRead go easy CRP -vieritestillä. Tällä suunnitellulla aikataululla pyrittiin minimoimaan kokoveren säilytyksestä tai plasman pakastuksesta mahdollisesti aiheutuvat virhetekijät. Tykslabin ohjekirjan (Tykslab 2021) mukaan B-PVK EDTA-kokoverinäyte säilyy jääkaappilämpötilassa 24 tuntia ja huoneenlämmössä 8 tuntia. P-CRP plasmanäytteitä voidaan säilyttää jääkaappilämpötilassa 3 viikkoa (Tykslab 2022).

Näytteiden tulokset, joihin QuikRead go easy CRP -vieritesti ei antanut tarkkaa numeerista tulosta, esimerkiksi plasmanäytteillä saatu tulos >120 mg/l, poissuljettiin tilastollisesta analysoinnista. Plasmanäytteitä olisi ollut mahdollista laimentaa vierilaitteen käyttöohjeen mukaisesti, toisin kuin EDTA-kokoverinäytteitä (Aidian 2023.) Näitä vierilaitteen mittausalueen ylittäviä plasmanäytteitä ei laimennettu ja analysoitu uudestaan.

## 7.2 Toteutuminen

Näytteiden analysointi toteutui sujuvasti suunnitelman mukaan, vaikka syntyi pieniä muutoksia analysointipäivien suhteen. Vierilaitteen käyttöön saatiin perehdytys 14.11.2022. Näytteet analysoitiin vuoden 2022 marraskuun ja joulukuun vaihteessa. Analysointipäiviä oli kaiken kaikkiaan kuusi. Näytteiden analysointi vierilaitteella tapahtui Turun ammattikorkeakoulun bioanalytikkokoulutuksen käytössä olevissa laboratoriotiloissa. Näytteet haettiin TYKS laboratoriot, Kliinisen kemian Päivystys- ja automaatiolaboratoriosta samana päivänä kuin ne analysoitiin vierilaitteella. Plasmanäytteet oli eroteltu erotteluputkiin, mutta EDTA-kokoverinäytteet saatiin opinnäytetyön käyttöön primääriputkissa. Potilastarrat olivat näytteistä poistettu ja näytteet olivat juoksevin numeroin numeroitu näytteiden siirtyessä opinnäytetyön tekijöiden käyttöön.

Näytteet tarkistettiin silmämääräisesti ja varmistettiin, että näytteissä ei ole havaittavissa esimerkiksi hyytymiä tai fibriiniä. Näytteistä tarkistettiin myös, olivatko ne silmämääräisesti hemolyttisiä, lipeemisiä tai ikteerisiä. Plasmanäytteitä sekoitettiin Vortex-laitteen avulla ennen analysointia ja EDTA-kokoverinäytteet sekoitettiin huolellisesti kääntelemällä putkia. Plasmanäytteitä ei sentrifugoitu ennen vierilaitteella analysointia, sillä niitä ei missään vaiheessa pakastettu ja sulatettu uudelleen.

Opinnäytetyön tekijöillä oli käytössään kaksi samanlaista vierilaitetta. Ennen analysointeja päätettiin, että näytteet analysoidaan vain yhdellä laitteella. Perusteena tälle oli muun muassa tuloksien verrattavuus ja helpompi tulosten tilastollinen käsittely.

Näytteitä saatiin loppujen lopuksi yhteensä 111 kpl, sillä ensimmäisinä analysointipäivinä näytteiden sekaan oli tullut halutun mittausvälin 1–200 mg/l ulkopuolelle pitoisuudeltaan sijoittuvia näytteitä. Halutun mittausvälin ulkopuolelle sijoittuvat näytteet poistettiin käytöstä ja näiden näytteiden tilalle saatiin uudet seuraavina analysointipäivinä. Näytteitä analysoitiin ja menetelmävertailuun otettiin siis suunnitelman mukaisesti 100 kpl. Tämän takia

näytteille jouduttiin antamaan niin sanotut Pre- ja Post-analyysivaiheen näyttenumerot. Pre-analyysivaiheen näyttenumerointiin 1–111 lukeutui myös ne näytteet, jotka sijoituivat halutun mittausalueen ulkopuolelle. Post-analyysivaiheessa halutun mittausalueen ulkopuolelle sijoittuneiden näytteiden näyttenumerot poistettiin tulostaulukosta, samalla kuitenkin säilyttämällä muiden näytteiden alkuperäinen analysointijärjestys. Näytteiden näyttenumeroinnit päivitettiin selvyyden vuoksi post-analyysivaiheessa vastaamaan näyttenumeroita 1–100 (Liite 1).

Jokaisen päivän aikana analysoitujen näytteiden määrä hieman vaihteli Päivystys- ja automaatiolaboratorion keräämien näytemäärien ja niistä opinnäytetyön käyttöön sopivien näytteiden mukaan (Taulukko 2). Ennen näytteiden analysointia kirjattiin Microsoft Excel-taulukkoon referenssimenetelmällä (Cobas 8000 sarjan analysaattori) saadut tulokset.

Referenssimenetelmällä saadut plasmanäytteiden tulokset oli merkitty Päivystys- ja automaatiolaboratorion puolesta plasmaputkien viivakooditarraan. Kyseiset viivakooditarrat olivat tehty opinnäytetyötä varten, joten viivakooditarroissa ei ollut mitään potilastietoja. Näytteet saatiin pareittain eli samalla näyttenumerolla oli yhden potilaan plasmanäyte ja EDTA-kokoverinäyte.

Jokaisen putken viivakooditarroihin oli merkittynä näyttenumero ja kyseessä oleva näytemateriaali, esimerkiksi 13P ja 13WB. Parinäytteet analysoitiin peräkkäin; ensimmäisenä plasmanäyte (P) ja tämän jälkeen kokoverinäyte (WB). Tulokset kirjattiin heti niiden valmistuttua Excel-taulukkoon

Taulukko 2. Näytteiden päiväkohtainen analysointi vierilaitteella

| <b>Päivä</b> | <b>Analysoidut plasmanäytteet</b> | <b>Analysoidut kokoverinäytteet</b> | <b>Näyttenumerot (POST-analyysivaihe)</b> |
|--------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---|
| 23.11.2022   | 17                                | 17                                  | 1–17                                      |
| 25.11.2022   | 14                                | 14                                  | 18–31                                     |
| 28.11.2022   | 18                                | 18                                  | 32–49                                     |
| 29.11.2022   | 26                                | 26                                  | 50–75                                     |
| 1.12.2022    | 19                                | 19                                  | 76–94                                     |
| 2.12.2022    | 6                                 | 6                                   | 95–100                                    |

Analysoinnin jälkeen vierilaitteen näytöltä voi tarkastella muun muassa näytteen tuloksen (mg/l), oliko näytettä tarpeeksi kapillaarissa (Näytöllä ilmoitus ”Sample volume 10ml”), ja mitä näytemateriaalia näytekyvetti sisälsi vierilaitteen mukaan. Jokaisen plasmanäytteen kohdalla vierilaitte ilmoitti näytetilavuudeksi vaaditun 10ml. Kokoverinäytteissä analysaattori ei ilmoittanut näytetilavuutta. Plasma- ja kokoverinäytteiden kohdalla vierilaitteen näytemateriaalin tunnistus oli oikea jokaisen näytteen kohdalla.

### 7.3 Kontrollointi

QuikRead go easy CRP -vieritestissä kontrollina käytettiin kyseiselle vieritestille tarkoitettua kontrolliliuosta. Kontrolliliuoksen avulla voidaan varmistaa vierilaitteen mittausjärjestelmän toimivuus ja tulostaso, sillä kontrolliliuoksen tavoiteväli on ennalta tiedossa. Opinnäytetyön näytteiden analyysivaiheessa käytetyn kontrollin tarkat kontrollitulokset ja tavoitevälit on esiteltyä taulukossa 3.

Taulukko 3. Kontrollinäytteiden tulokset

| <b>Analysointipäivä</b> | <b>Tulos</b> | <b>Kontrollin tavoiteväli</b> |
|-------------------------|--------------|-------------------------------|
| 23.11.2022              | 24 mg/l      | 19–29 mg/l                    |
| 25.11.2022              | 26 mg/l      | 19–29 mg/l                    |
| 28.11.2022              | 25 mg/l      | 19–29 mg/l                    |
| 29.11.2022              | 27 mg/l      | 19–29 mg/l                    |
| 1.12.2022               | 26 mg/l      | 19–29 mg/l                    |
| 2.12.2022               | 25 mg/l      | 19–29 mg/l                    |

Kontrolli analysoitiin ensimmäisenä jokaisen analysointipäivän yhteydessä ennen varsinaisia tutkimusnäytteitä. Jokainen analysoitu kontrolli sijoittui kontrolliliuoksen tavoiteväliin.



## 8 Tulosten tilastollinen analyysi

Potilasnäytteiden analysoinnin jälkeen suoritettiin tulosten tarkastelu hyödyntämällä tilastollisen analyysin menetelmiä. Tilastolliseen analyysiin tehtiin Bland-Altman ja Passing-Bablok -kuvaajat, jotka ovat suunniteltu juuri erilaisiin menetelmävertailuihin sopiviksi (Bilić-Zulle 2011; Passing ym. 1983). Molempia kuvaajia hyödynnetään muun muassa lääketieteellisissä tutkimuksissa ja teollisessa laadunvalvonnassa, joissa on tarpeellista vertailla kahta eri mittausmenetelmää visuaalisesti eli kuvaajien avulla, ilman mittausvirheiden aiheuttamaa häiriötä (DATATab 2023).

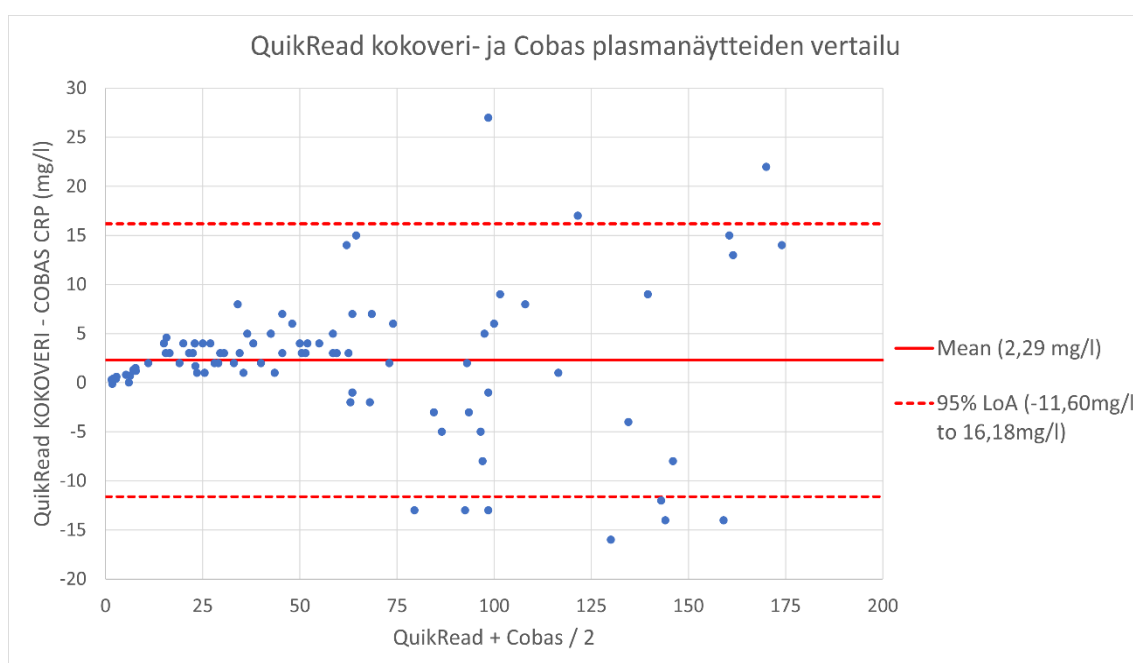
Tilastolliseen analysointiin otettiin mukaan sekä plasma- että kokoverinäytteiden tulokset, joista plasmanäytteet oli analysoitu sekä Cobas 8000 sarjan analysaattorilla, että QuikRead go easy CRP -vieritestillä, mutta kokoverinäytteet vain QuikRead go easy CRP -vieritestillä. Plasmanäytteiden väliseen tilastolliseen analyysiin sisällytettiin 79 tulosta (n=79), eli 21 (n=21) näytteen kohdalla vierilaite antoi tulokseksi mittausalueen yli menevän tuloksen >120 mg/l (Liite 2). Cobaksen plasman ja QuikRead:n kokoveritulosten välinen vertailu toteutettiin 92 näytteellä (n=92), ja vierilaitteen mittausalueen yli meneviä tuloksia oli kahdeksan kappaletta (n=8). Mittausalueen yli menevien näytteiden tulokset vaihtelivat välillä >160 – >190 mg/l, näytteen hematokriittipitoisuudesta riippuen (Liite 3).

Tulevissa kappaleissa vieritettiin sekä kemian analysaattoriin viitataan lyhyemmillä nimillä niin, että QuikRead go easy CRP -vieritestistä puhuttaessa käytetään ainoastaan nimeä QuikRead, sekä Cobas 8000 sarjan analysaattorista käytetään yleisnimitystä Cobas. Nimien lyhennys on tehty tekstin selkeyttämisen ja helpomman luettavuuden vuoksi.

## 8.1 Bland-Altman, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailu

Kuvassa 2 X-akselilla on QuikRead:illa ja Cobaksella analysoitujen tulosten keskiarvo, sekä Y-akseli esittää puolestaan näiden tulosten erotusta.

Keskiarvon mukaan QuikRead:n tulokset erosivat Cobaksen tuloksista 2,29 mg/l eli QuikRead antoi keskimääräisesti 2,29 mg/l korkeampia tuloksia kuin Cobas. QuikRead:n mittausalueella 0-60 mg/l tulokset sijoittuivat pääasiassa Y-akselin positiiviselle puolelle eli QuikReadilla saatiin mittausalueella 0-60 mg/l hieman korkeampia tuloksia kuin Cobaksella.



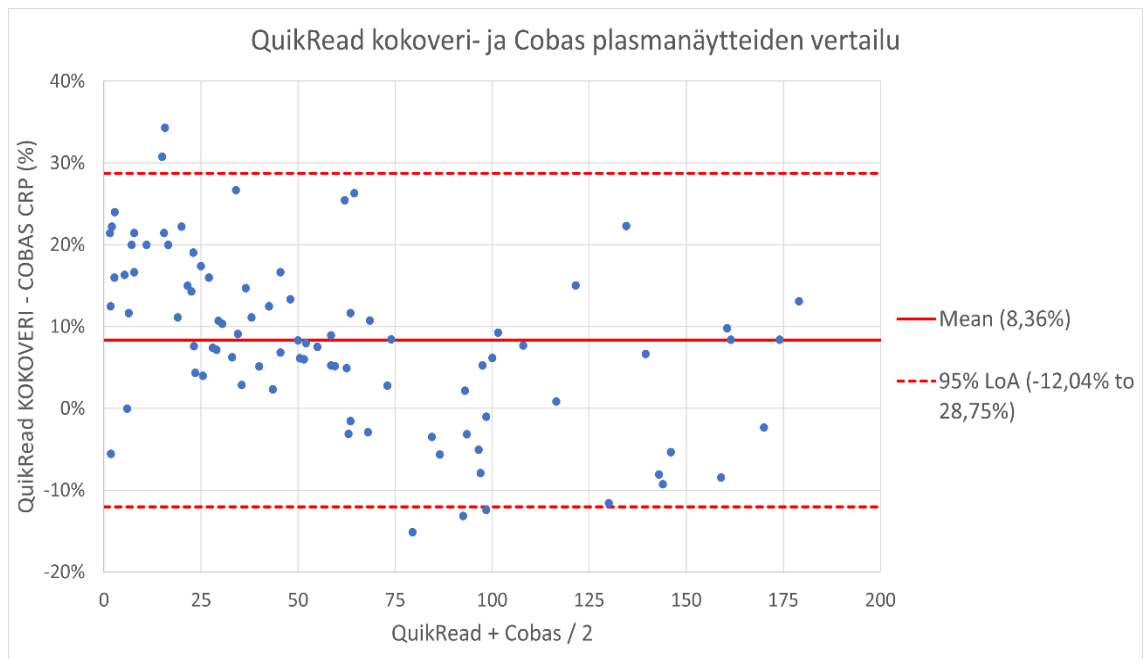
Kuva 2. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (mg/l)

Kuvassa ei ole nähtävissä selkeää trendiä. Näytteiden tulokset, joissa CRP-pitoisuus oli matala (arvot 0–60 mg/l), poikkesivat keskiarvosta vähemmän kuin korkeamman pitoisuuden näytteet (arvot 60–175 mg/l). Kymmenen (n=10) näytettä ovat luottamusvälien ulkopuolella eli prosentuaalisesti tämä on 10,9 %.

Taulukko 4. QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (mg/l)

| Parametri                             | Arvot (mg/l) |
|---------------------------------------|--------------|
| QuikRead - Cobas, erotuksen keskiarvo | 2,29         |
| Alaraja (95 % LoA)                    | -11,60       |
| Yläraja (95 % LoA)                    | 16,18        |

Aikaisemmin mainitut LoA-arvot (Limits of Agreement) eli 95 % luottamusväli on esitetty tarkempina numeerisina arvoina ylempänä taulukossa 4 ja kuvassa 2 punaisilla katkoviivoilla (ylä- ja alarajat).



Kuva 3. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (%)

Keskiarvon mukaan QuikRead kokoverinäytteiden tulokset erosivat Cobaksen plasmanäytteiden tuloksista 8,36 % eli QuikRead antoi keskimääräisesti 8,36 %

korkeampia tuloksia kuin Cobas. Mittausalueella 0–100 mg/l on havaittavissa laskeva trendi, jossa tulosten erotus laskee noin 35 prosentista 12 prosenttiin. QuikRead antaa 60 mg/l asti korkeampia tuloksia kuin Cobas, vaikka erotus pienenee tulosten keskiarvon kasvaessa.

Mittausalueella 60–100 mg/l tulosten erotukset ovat prosentuaalisesti negatiivisella puolella eli näytteiden arvot ovat korkeampia Cobaksella kuin QuikRead:lla. Mittausalueella 100–125 mg/l on muutama tulos, joista näkee puolestaan prosentuaalisen eron positiivista nousua (>0%). Yli 125 mg/l mittausalueella prosentuaalinen ero on sekä positiivista, että negatiivista.

Luottamusvälien ulkopuolelle jää 5 (n=5) näytettä eli noin 5,4 %. Kun verrataan absoluuttista kuvaajaa (mg/l) prosentuaaliseen kuvaajaan (%) huomataan, että ulkopuolelle jääviä näytteitä on vähemmän eli prosentuaalisessa kuvaajassa luottamusvälit ovat laajemmat. Tämän lisäksi prosentuaalinen kuvaaja kertoo selkeämmin tulosten todellisesta eroavaisuudesta, sillä esimerkiksi absoluuttisessa kuvaajassa 1 mg/l ero voi olla pieni, mutta jos kyseessä on näyte, jonka CRP-pitoisuus on 10 mg/l on tuo 1 mg/l ero jo 10 % eli huomattavasti suurempi.

Taulukko 5. Quikread kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (%)

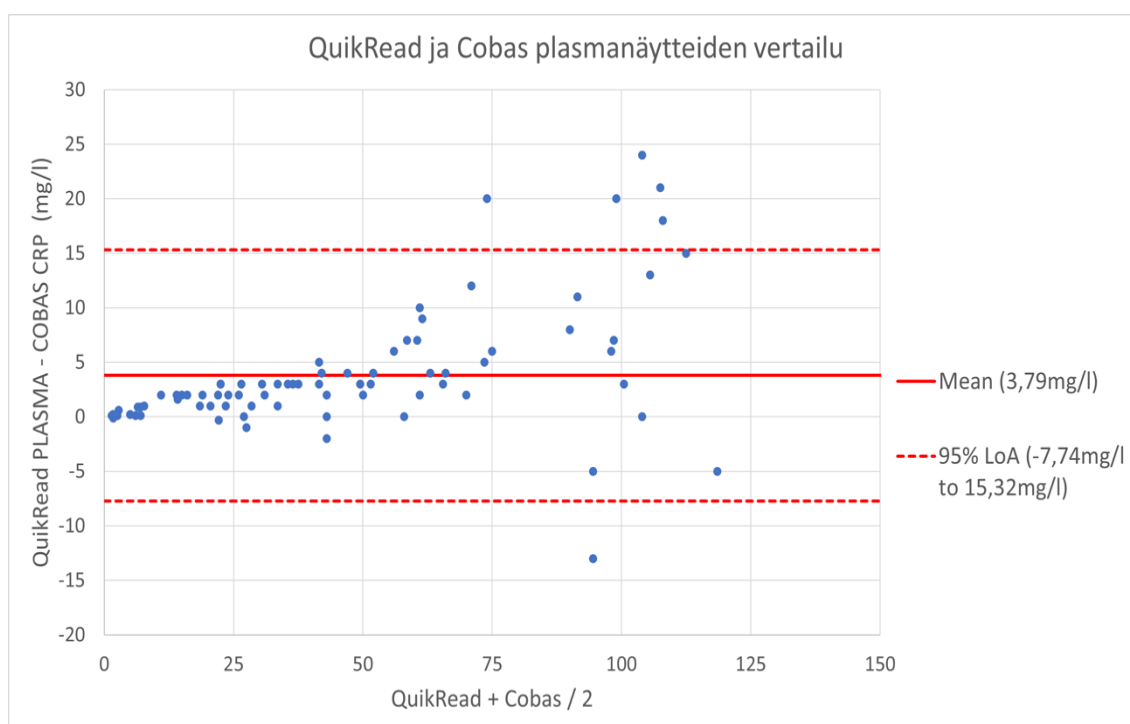
| Parametri                             | Arvot (%) |
|---------------------------------------|-----------|
| QuikRead - Cobas, erotuksen keskiarvo | 8,36      |
| Alaraja (95 % LoA)                    | -12,04    |
| Yläraja (95 % LoA)                    | 28,75     |

LoA-arvot (Limits of Agreement) eli 95 % luottamusvälit on esitetty tarkempina numeerisina arvoina ylempänä taulukossa 5 ja kuvassa 3 punaisilla katkoviivoilla (ylä- ja alarajat). Erotuksen keskiarvo oli 8,36 % eli

keskimääräisesti QuikRead -vieritestilaitteen tulokset olivat 8,36 % korkeampia kuin Cobas-analysaattorin antamat tulokset.

## 8.2 Bland-Altman, QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailu

Kuvassa 4 on nähtävissä nouseva trendi, jossa tulokset nousevat loivasti mittausalueen arvoon 60 mg/l asti. Mittausalueella 10–60 mg/l erotukset pysyvät melko lähellä niiden keskiarvoa. Mittausalueella 60–75 mg/l erotusten hajonta lisääntyy, mutta pysyy yhä positiivisella puolella. Toisin sanoen QuikRead:n antamat tulokset ovat samat Cobasin kanssa tai hieman korkeampia.



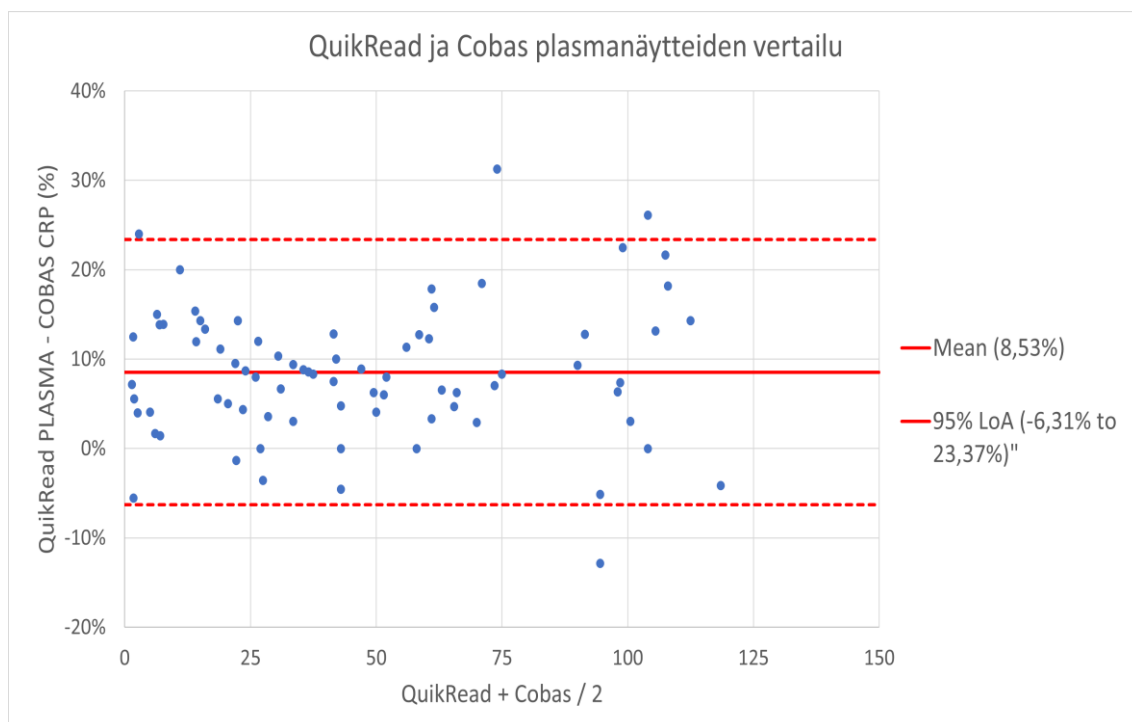
Kuva 4. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (mg/l)

Mittausalueella 75–125 mg/l erotukset jakaantuvat epätasaisesti keskiarvoviivan molemmille puolille, mutta painottuen keskiviivan yläpuolelle. Luottamusvälien ulkopuolelle jää 6 näytettä (n=6) eli prosentuaalisesti 7,6 %.

Taulukko 6. QuikRead plasma- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (mg/l)

| Parametri                             | Arvot (mg/l) |
|---------------------------------------|--------------|
| QuikRead - Cobas, erotuksen keskiarvo | 3,79         |
| Alaraja (95 % LoA)                    | -7,74        |
| Yläraja (95 % LoA)                    | 15,32        |

LoA-arvot (Limits of Agreement) eli 95 % luottamusvälit on esitetty tarkempina numeerisina arvoina taulukossa 6 ja kuvassa 4 punaisilla katkoviivoilla (ylä- ja alarajat). Erotuksen keskiarvo oli 3,79 mg/l eli keskimääräisesti QuikRead -vieritestin tulokset olivat 3,79 mg/l korkeampia kuin Cobas-analysaattorin.



Kuva 5. Bland-Altman -kuvaaja, QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailu (%)

Kuvassa 5 mittausalueella 0–75 mg/l on nähtävissä kaarimainen trendi. Arvojen 0–50 mg/l välillä prosentuaalinen ero laskee ylärajalta alarajaan saakka. Arvot välillä 50–75 mg/l ovat nousevassa trendissä, joka tarkoittaa tulosten prosentuaalisen eron kasvua.

Mittausalueella 75–125 mg/l tulokset jakautuvat melko tasaisesti erotuksen keskiarvoprosentin molemmille puolille. Suurimmaksi osaksi muutosprosentti on yli 0 %, mikä tarkoittaa, että QuikRead antaa korkeampia tuloksia kuin Cobas. Neljä (n=4) näytettä jää luottamusvälin ulkopuolelle eli prosentuaalisesti tämä on 5,1 %.

Taulukko 7. QuikRead plasma- ja Cobas plasmanäytteiden Bland-Altman -kuvaajan suorien arvot (%)

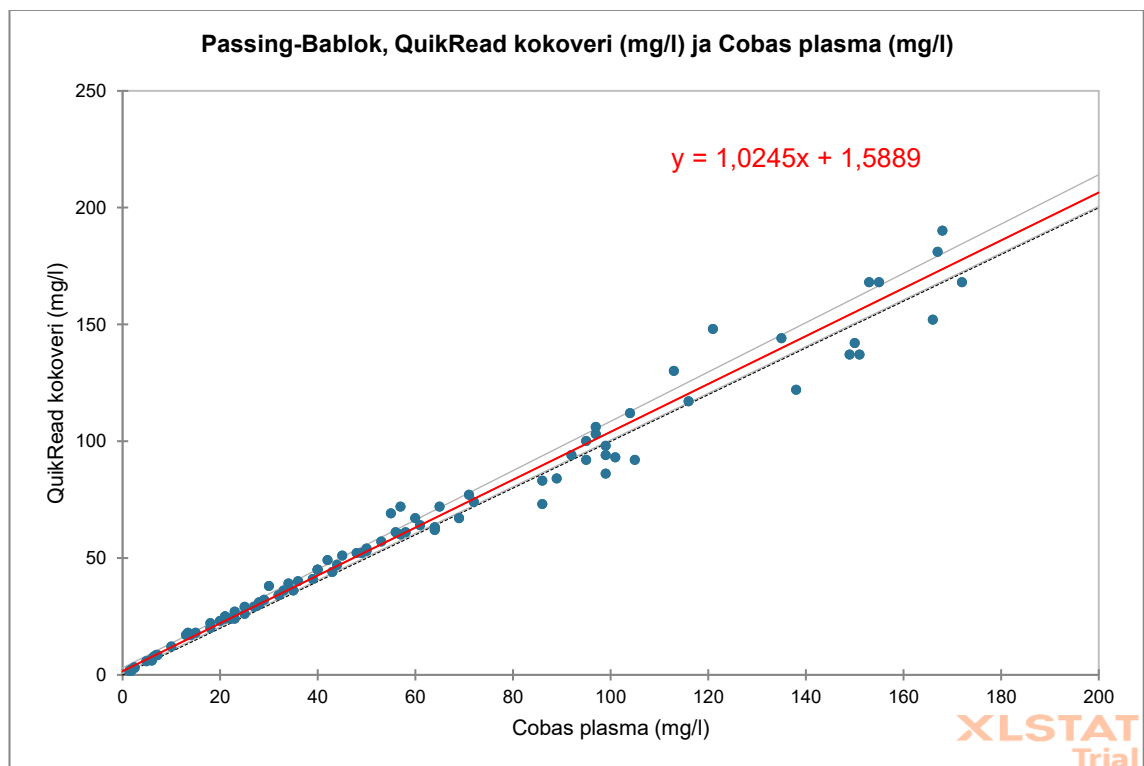
| Parametri                             | Arvot (%) |
|---------------------------------------|-----------|
| QuikRead - Cobas, erotuksen keskiarvo | 8,53      |
| Alaraja (95 % LoA)                    | -6,31     |
| Yläaraja (95 % LoA)                   | 23,37     |

LoA-arvot (Limits of Agreement) eli 95 % luottamusvälit on esitetty tarkempina numeerisina arvoina taulukossa 7 ja kuvassa 5 punaisilla katkoviivoilla (ylä- ja alarajat). Erotuksen keskiarvo oli 8,53 % eli keskimääräisesti QuikRead -vieritestin tulokset olivat 8,53 % korkeampia Cobas-analysaattorin.

### 8.3 Passing-Bablok, QuikRead kokoverinäytteiden ja Cobas plasmanäytteiden vertailu

Kuvassa 6 on esitetty CRP-tulosten vertailu, jossa on vertailtu Aidianin QuikRead go easy CRP-vieritestillä analysoituja kokoverinäytteitä Cobas 8000 sarjan analysaattorilla analysoituihin plasmanäytteeseen.

Passing Bablok -kuvaajassa tumma katkoviiva edustaa identiteettiiviivaa ( $X=Y$ ) ja punainen yhtenäinen viiva mediaanisuuraa. QuikRead:n kokoverinäytteiden tulosten ja Cobaksen plasmanäytteiden tulosten vertailun Passing-Bablok-kuvaajan mediaanisuoran yhtälö on  $y = 1,0245x + 1,5889$ . Mediaanisuoran yhtälö on malliltaan  $y = bx + a$ , jossa  $b$  on suoran kulmakerroin ja  $a$  on suoran vakio.



Kuva 6. Passing-Bablok -kuvaaja, QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteet (mg/l)

Kyseisen kuvaajan kulmakerroin on 1,0245, joka kuvaa suoran kaltevuutta ja tässä kuvaajassa positiivista jyrkkyyttä. Kuvaajassa kulmakerroin kasvaa välillä



1,00–1,06, kun huomioidaan 95 % luottamusväli. Kulmakertoimen perusteella voidaan siis sanoa, että kun Cobaksen antaman tuloksen (x-akseli) arvo nousee yhdellä, kasvaa QuikRead:n antaman tuloksen arvo välillä 1,00–1,06.

Kuvaajasta voidaan siis huomata, että QuikRead antaa hieman korkeampia tuloksia kuin Cobas.

Passing-Bablok-kuvaajassa kulmakertoimelle (b) ja leikkauspisteelle/suoran vakiolle (a) lasketaan 95 % luottamusvälit. Luottamusvälien avulla selvitetään, eroaako kulmakertoimen luvusta 1 ja leikkauspiste luvusta 0, sekä onko kyseinen ero vain sattumasta johtuvaa vai systemaattista eroavaisuutta. (Medcalc 2023b.)

Ero havainnoidaan niin, että tarkistetaan kulmakertoimen ja leikkauspisteen 95 %:n ala- ja ylärajat. Jos luottamusvälin raja-arvot sisältävät kulmakertoimen kohdalla arvon yksi niin kulmakertoimen ja arvon yksi välillä ei ole eroavaisuutta ja näin ollen myöskään kahden menetelmän välillä ei ole suhteellista eroa.

Lisäksi, jos leikkauspisteen ala- tai ylärajojen arvot sisältävät numeron nolla niin arvon nolla ja leikkauspisteen välillä ei ole suurta eroavaisuutta, eikä myöskään tutkittavien menetelmien välillä ole systemaattista eroa. (Bilić-Zulle 2011.)

Luottamusvälien eli harmaiden viivojen ulkopuolelle jää enemmän näytteitä silloin, kun näytteiden arvot kasvavat. Todennäköisyys sille, että tulos on 95 % luottamusvälien ulkopuolella kasvaa, kun näytteen CRP-pitoisuus on yli 90 mg/l.

Taulukko 8. Yhteenveto QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailun tilastoista

| Muuttuja                        | Havainnot | Minimi | Maksimi |
|---------------------------------|-----------|--------|---------|
| <b>QuikRead kokoveri (mg/l)</b> | 92        | 1,70   | 190,0   |
| <b>Cobas plasma (mg/l)</b>      | 92        | 1,40   | 172,0   |

Taulukko 9. QuikRead kokoveri- ja Cobas plasmanäytteiden vertailun kuvaajan kertoimet

|                      | Arvo   | Alaraja 95% | Yläraja 95% |
|----------------------|--------|-------------|-------------|
| <b>Leikkauspiste</b> | 1,5889 | 0,54        | 3,00        |
| <b>Kulmakerroin</b>  | 1,0245 | 1,00        | 1,06        |

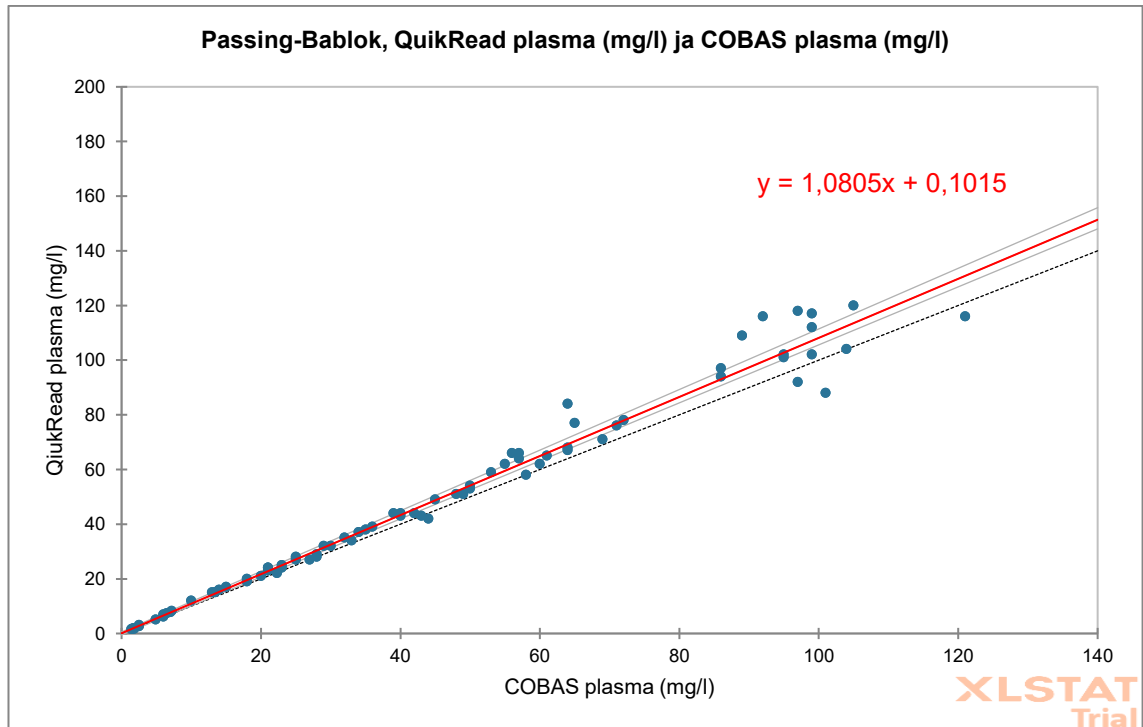
Cobas plasmanäytteiden ja QuikRead:n kokoverinäytteiden vertailussa leikkauspisteen luottamusväli on 0,54–3,00, mikä viittaa siihen, että leikkauspisteellä ei ole suurta eroa arvoon nolla sekä tutkittavien menetelmien välillä ei myöskään ole systemaattista eroa.

Kulmakertoimen luottamusväli on 1,00–1,06, joka on lähellä arvoa yksi. Tällöin menetelmien välillä ei ole myöskään suhteellista eroa. Voidaan siis sanoa, että menetelmien väliset erot ovat minimaalisia ja niiden väliset tulokset ovat verrattavissa toisiinsa.

#### 8.4 Passing-Bablok, plasmanäytteiden vertailu

Kuva 7 esittää CRP-tulosten vertailua, jossa on vertailtu QuikRead -vieritestillä analysoituja plasmanäytteitä Cobas 8000 sarjan analysaattorilla analysoituihin plasmanäytteisiin.

Plasmanäytteiden vertailussa Passing-Bablok-kuvaajan mediaanisuuron yhtälö on  $y = 1,0805x + 0,1015$ . Kyseisen kuvaajan kulmakerroin on 1,0805, joka kuvaa suoran kaltevuutta ja tässä kuvaajassa positiivista jyrkkyyttä. Kuvaajassa kulmakerroin kasvaa välillä 1,06–1,12, kun huomioidaan 95 % luottamusväli. Kulmakertoimen perusteella voidaan sanoa, että kun Cobaksen antama tulos nousee yhdellä, kasvaa QuikRead:n antama tulos välillä 1,06–1,12.



Kuva 7. Passing-Bablok -kuvaaja, QuikRead ja Cobas plasmanäytteet (mg/l)

Kuvaajasta voidaan siis huomata, että QuikRead antaa hieman korkeampia tuloksia kuin Cobas. Luottamusvälien eli harmaiden viivojen ulkopuolelle jää enemmän näytteitä silloin, kun näytteen arvot kasvavat. Todennäköisyys sille, että tulos on 95 % luottamusvälien ulkopuolella kasvaa, kun näytteen CRP - pitoisuus on yli 80 mg/l.

Taulukko 10. Yhteenveto QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailun tilastoista

| Muuttuja               | Havainnot | Minimi | Maksimi |
|------------------------|-----------|--------|---------|
| QuikRead plasma (mg/l) | 79        | 1,5    | 120,0   |
| Cobas plasma (mg/l)    | 79        | 1,4    | 121,0   |

Taulukko 11. QuikRead ja Cobas plasmanäytteiden vertailun kuvaajan kertoimet

|                      | Arvo   | Alaraja 95% | Yläraja 95% |
|----------------------|--------|-------------|-------------|
| <b>Leikkauspiste</b> | 0,101  | -0,49       | 0,56        |
| <b>Kulmakerroin</b>  | 1,0805 | 1,06        | 1,12        |

Cobas plasmanäytteiden tulosten ja QuikRead:n plasmanäytteiden tulosten vertailussa leikkauspisteen luottamusväli on -0,49–0,56, joka viittaa siihen, että leikkauspisteellä ei ole suurta eroa arvoon nolla eli tutkittavien menetelmien välillä ei myöskään ole systemaattista eroa. Kulmakertoimen luottamusväli on 1,06–1,12, mikä on myös lähellä arvoa yksi. Tällöin menetelmien välillä ei ole suhteellistakaan eroa. Voidaan siis sanoa, että menetelmien väliset erot ovat minimaalisia, joten niiden väliset tulokset ovat verrattavissa toisiinsa.

**Pearsonin korrelaatiokerroin** oli tutkimusaineiston perusteella Cobas plasmanäytteiden ja QuikRead plasmanäytteiden kohdalla  $r = 0,989$ . Cobaksen plasmanäytteiden ja QuikRead kokoverinäytteiden vertailussa korrelaatiokerroin oli  $r=0,989$ . Molempien korrelaatiokertoimien tulokset ovat lähellä numeroa 1, joten menetelmien välillä on vahvaa korrelaatiota eli yhdenvertaisuutta.

## 9 Tulosten tarkastelu

Tilastollisen analyysin tarkoituksena oli selvittää saatujen tuloksien avulla, pitääkö opinnäytetyön alkuperäinen hypoteesi paikkaansa; ovatko saadut tulokset keskenään samankaltaisia. Tilastollisen analyysin ja kuvaajien perusteella voidaan sanoa, että QuikRead go easy CRP -vieritestin tulokset ovat verrattavissa Cobas 8000 sarjan kliniskemiallisen analysaattorin antamiin tuloksiin.

Tilastollisessa analyysissä oli huomattavissa pientä eroa plasma- ja kokoverinäytteiden kanssa. Aritmeettista keskiarvoa ja tuloksien hajontaa tarkastellessa huomataan, että QuikRead kokoverinäytteiden tulokset vastasivat tarkemmin Cobaksella analysoitujen plasmanäytteiden tuloksia. Ottaen huomioon, että analysoinnissa kokoveri- ja plasmanäytteiden vertailussa näytteitä oli 92 kappaletta, kun taas plasmanäytteiden vertailussa näytteitä oli 79 kappaletta. Analysoitavien näytteiden määrällä oli vaikutusta tulosten luotettavuuteen.

Kuten luvussa 2.1 on mainittu, CRP-arvon ollessa yli 100 mg/l antibiootihoidon aloitusta suositellaan, sillä bakteeri-infektio on hyvin todennäköinen. Kliinisesti merkittävä alue voidaan siis ajatella olevan >100 mg/l. Tällä alueella QuikRead:n ja Cobaksen välisillä tuloksilla oli pientä eroa, mutta kyseiset tulokset olivat sijoittuneet satunnaisesti. Huomioitavaa kuitenkin on se, että plasmanäytteiden vertailussa tulosten välillä oli hieman enemmän eroa kliinisesti merkittävällä alueella kuin plasma- ja kokoverinäytteiden vertailussa. Loppujen lopuksi voidaan kuitenkin sanoa, että laitteiden tulokset vastasivat pääosin toisiaan.

### 9.1 Luotettavuus

Näytteet analysoitiin yhden kerran, ja etukäteen oli tiedossa Cobas -analysaattorilla (referenssimenetelmä) saadut plasman CRP-tulokset. Näytteiden analysointi vieritestillä useampaan kertaan olisi mahdollisesti

lisännyt luotettavuutta, varsinkin poikkeavien tuloksien kohdalla tilastollisessa analyysissä.

Näytteiden käsittely ja analysointi suoritettiin joka päivä samalla tavalla. Vieritestilaitteen käytössä noudatettiin perehdytyksessä saatuja ohjeita. Kontrolliliuosten säilytys ja käsittely toteutui myös vierilaitteen käyttöohjeiden mukaisesti. Näytteiden analysoinnin aikana vaihdeltiin analyysin suorittajaa, jotta työnjako olisi tasainen. Analyysin suorittajan vaihtelu on voinut aiheuttaa vaihtelua näytteiden tulostasoissa. Näytteitä säilytettiin sopimuksen mukaisesti enintään joulukuun 2022 loppuun asti. Näytteet hävitettiin erityisjätteiden lajitteluohjeiden ja opinnäytetyön näytteitä koskevien sopimusten mukaisesti heti, kun kaikki näytteet oli analysoitu

Myös tulosten dokumentointi tapahtui luotettavasti. Useita näytteitä ja lukuja käsitellessä on aina teoreettinen mahdollisuus kirjaamisvirheisiin, mutta kirjatut tulokset tarkistettiin jokaisena analysointipäivänä useamman henkilön toimesta. Jokainen vierilaitteella analysoitu tulos kirjattiin välittömästi sen valmistuttua Microsoft Excel-taulukkoon. Vierilaitteen antamat tulokset tallentuivat vierilaitteen tulostietoihin, josta ne tallennettiin vielä erilliselle USB-muistitikulle.

Näytekyvettien valmistaminen analyysikelpoiseksi tapahtui täysin manuaalisesti. Tässä on mahdollisuus inhimillisiin virheisiin, sillä työskentely ei ole täysin automatisoitua toisin kuin Cobas-analyssaattorin toiminta on. Hankaluutta esiintyi ehkä eniten näytteenottimen kapillaariosan täytössä plasmanäytteiden osalta niiden haalean sävyn vuoksi. Tämä teki välillä hankalaksi nähdä, onko kapillaariosa täytynyt kokonaan ja oliko näytettä mahdollisesti kapillaariosan ulkopuolella. Kokoverinäytteissä näki selkeästi, kun kapillaariosa oli täytynyt kunnolla ja sen ulkopuolella ei ollut näytettä. Näistä haasteista selvittiin, kun kyvettien valmistaminen analyysiä varten tuli rutiinomaiseksi.

## 10 Pohdinta

Opinnäytetyö toteutettiin sopimuksen mukaan niin, että sitä voidaan hyödyntää toimeksiantajan sisäiseen toimintaan ja Turun ammattikorkeakoulun opetusmateriaalina. Työ itsessään eteni suhteellisen hyvin alkuperäisten suunnitelmien mukaan, vaikka aikataulu olikin ajoittain tiukka. Etukäteen sovitut vastuualueet opinnäytetyön kirjoittamisessa pysyi hyvin kasassa ja työnjako oli tasainen.

Analysointi suoritettiin toimeksiantajan toiveiden mukaisesti. Luotettavuus -kappaleessa aikaisemmin mainittu näytteiden analysointi useampaan kertaan olisi mahdollisesti tuonut esille ulkopuolisista syistä, esimerkiksi näytteenkäsittelystä, johtuneet virheet tuloksissa. Opinnäytetyön prosessin jokaisen vaiheen aikana esille nousseita kysymyksiä ja ongelmakohtia pyrittiin selvittämään opinnäytetyön kirjoitusprosessin aikana siltä osin, kuin niihin oli vielä mahdollista vaikuttaa.

Opinnäytetyön kirjoitusprosessi on ollut opettavainen ja ajoittain haastavaa. Työ on ollut laaja ja vaatinut ponnisteluja, sekä asiaan perehtymistä ja uuden oppimista jokaiselta työhön osallistuneelta. Olemme muun muassa oppineet lähdekritiikkiä etsimällä luotettavia lähteitä esimerkiksi käyttämällä virallisia tietokantoja, sekä vertaisarvioituja artikkeleja. Tämän lisäksi olemme oppineet kirjoittamaan ammattimaista tekstiä faktaperäisesti.

Monet opinnäytetyössä käytetyt lähteet olivat englanninkielisiä, joka on lisännyt kieli- ja tiedonhakutaitoja, sillä laadukkaita suomenkielisiä lähteitä oli ajoittain vähäisesti saatavilla. Lisäksi opinnäytetyön tilastollinen analyysi tuotti välillä vaikeuksia, sillä opinnoissamme tilastollisen analyysin menetelmiä on vain sivuttu nopeasti. Näin ollen jouduimme opettelemaan tilastollisen analyysin perusteita ja sovelluksia alusta alkaen. Tilastolliseen analyysin laatimiseen saatiin tarvittaessa apua myös toimeksiantajan puolesta. Käytännön työskentely näytteiden analysoinnin parissa oli puolestaan sujuvaa ja aikaisemmin tuttua.

Yleisesti vieritestejä hyödynnetään esimerkiksi vuodeosastoilla sekä lääkärin vastaanotolla apuna arvioimaan, millaista hoitoa potilas kaipaa. Näissä tapauksissa vierilaitteen antama tulos CRP-pitoisuudelle on yleensä riittävän suuntaa antava tulos tähän päätöksentekoon. Opinnäytetyömme tuloksien mukaan QuikRead go easy CRP -vieritesti antaa saman suuntaisia tuloksia Cobas 8000 sarjan analysaattorin kanssa, mikä vahvistaa vierilaitteen käyttöä nopeiden hoitopäätösten tukena. Vieritestilaitteiden kehittyminen auttaa ohjaamaan potilaita oikean hoidon äärelle ja nopeuttaa hoidon saantia.



## Lähteet

Aidian Oy 04/2021. Blood sampling instructions; QuikRead go Sample Collector 10µl & 1µl. Viitattu 30.5.2023. <https://www.aidian.eu/uploads/COM-Documents-and-materials/QuikRead-go/8131-01EN-QuikRead-go-Sample-Collector-Blood-Sampling-Instructions-web.pdf>

Aidian Oy 10/2019. QuikRead go easy CRP; reagenssien säilytys. Viitattu 25.4.2023. [https://www.aidian.fi/uploads/FI-Myynti-ja-markkinointimateriaalit/QuikRead-go/QuikRead-go-easy-CRP/8100\\_FI\\_QuikRead\\_go\\_easy\\_CRP\\_Brief\\_Instructions\\_web.pdf](https://www.aidian.fi/uploads/FI-Myynti-ja-markkinointimateriaalit/QuikRead-go/QuikRead-go-easy-CRP/8100_FI_QuikRead_go_easy_CRP_Brief_Instructions_web.pdf)

Aidian Oy 3/2023. QuikRead go easy CRP – Käyttöohje. Viitattu 8.5.2023. [https://www.aidian.fi/uploads/COM-Documents-and-materials/QuikRead-go/QuikRead-go-easy-CRP/IFUs/153718-QR\\_go\\_easyCRP\\_FISENODK\\_web.pdf](https://www.aidian.fi/uploads/COM-Documents-and-materials/QuikRead-go/QuikRead-go-easy-CRP/IFUs/153718-QR_go_easyCRP_FISENODK_web.pdf)

Aidian Oy n.d.a. CRP alahengitystieinfektioissa. Viitattu 5.10.2023. <https://www.aidian.fi/antibiottiresistenssi-ja-crp/crp-alahengitystieinfektioissa>

Aidian Oy n.d.b. QuikRead go easy CRP. Viitattu 24.9.2022. <https://www.aidian.fi/vieritestaus/quikread-go/quikread-go-easy-crp#yleisesti>

Alagrund, K., Nivukoski, U., Orpana, A., Savukoski, T., Sirén, S. & Åkerman, K. 2010. Fotometrin toimintaperiaate. [valokuva]. Teoksessa O. Niemelä & K. Pulkki (toim.), Laboratoriolääketiede – Kliininen kemia ja hematologia (luku 7.3). Kandidaattikustannus Oy.

Alahengitystieinfektiot (aikuiset). Käypä hoito -suositus 2015. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistyksen, Suomen Infektiolääkärit ry:n ja Suomen Yleislääketieteen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 4.5.2023. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50100>

Analyse-It n.d. Passing-Bablok regression. Viitattu 1.8.2023. <https://analyse-it.com/docs/user-guide/method-comparison/passing-bablok-regression>

Arene 2021. Ammattikorkeakoulujen opinnäytetöiden eettiset suositukset. Raportti. Viitattu 25.9.2022.

Bilić-Zulle, L. 2011. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochemia Medica (Zagreb)*. 2011;21(1):49-52. Viitattu 29.4.2023. <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/21/1/10.11613/BM.2011.010/fullArticle>

- Campbell, M-J. & Shantikumar, S. 2016. Measures of Location and Dispersion and their appropriate uses. Viitattu 4.6.2023. <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/research-methods/1b-statistical-methods/mldap>
- Cuemath n.d. Arithmetic Mean. Arithmetic Mean Formula. Viitattu 15.11.2023. <https://www.cuemath.com/data/arithmetic-mean/>
- DATATab 2023. Bland-Altman plot. Viitattu 3.10.2023. <https://datatab.net/tutorial/bland-altman-plot>
- Doğan, N.Ö. 2018. Bland-Altman analysis: A paradigm to understand correlation and agreement. Turkish journal of Emergency Medicine. 2018: Dec; 18(4): 139-141. Viitattu 7.5.2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452247318302462?via%3Di>
- Ellonen, N. & Kaakinen, M. n.d. Regressioanalyysi. Regressiosuora ja kerroin. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoarkisto. Viitattu 15.11.2023. <https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/metelmaopetus/kvanti/regressio/analyysi/>
- Farrell, C.L. & Carter, A.C. (2016). Serum indices: Managing assay interference. *Annals of Clinical Biochemistry*, 53(5), 527-538. Viitattu 20.5.2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147624/>
- Giavarina, D. 2015. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica (Zagreb)*. 2015; Jun; 25(2): 141–151. Viitattu 29.4.2023. <https://www.biochemia-medica.com/en/journal/25/2/10.11613/BM.2015.015/fullArticle>
- Haapala, A., Niemelä, O., Pulkki, K. & Vilpo, J. 2010. Laboratoriolääketiede: Kliininen kemia ja hematologia. Kandidaattikustannus.
- Haapasalo, K. & Meri, S. 2020. CRP ja komplementti kudosaaurioiden tunnistuksessa ja tulehduksen säätelyssä. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 136(7):775–82. Viitattu 3.5.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo15490>
- Halonen, T. 2004. Fotometriset menetelmät. Teoksessa I. Penttilä (toim.), *Kliiniset laboratoriotutkimukset* (s. 66–72). WSOY.
- Halonen, T. 2004) Immunokemiallisten menetelmien periaatteet. Teoksessa I. Penttilä (toim.), *Kliiniset laboratoriotutkimukset* (s. 90). WSOY.
- Heireman, L., Van Geel, P., Musger, L., Heylen, E., Uyttenbroeck, W. & Mahieu, B. 2017. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. *Clinical biochemistry*, 50(18), pp. 1317-1322. Viitattu 3.5.2023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912017306525?via%3Dihub>
- Turun AMK:n opinnäytetyö | Manfa Chuangsamrong, Minna Hintsala, Rita Sinisalo, Jenna Sorvari

Hoss, U., Budiman, ES. 2017. Factory-Calibrated Continuous Glucose Sensors: The Science Behind the Technology. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 19 (S2), s. 44-50. Viitattu 18.10.2023. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2017.0025>

Jyväskylän yliopisto 2015. Empiirinen tutkimus. Koppa. Viitattu 26.9.2022. <https://koppa.jyu.fi/avoimet/hum/menetelmapolkuja/menetelmapolku/tutkimusstrategiat/empiirinen-tutkimus>

Kestilä-Kekkonen, E. n.d. Kovarianssi ja korrelaatio. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoarkisto. Viitattu 15.11.2023. <https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/menetelmaopetus/kvanti/korrelaatio/korrelaatio/>

Kielikone Oy 2023a. MOT Oxford Dictionary of English: qualitative analysis. Viitattu 24.4.2023. Vaatii käyttöoikeuden. [https://www.sanakirja.fi/oxford\\_english/english-english/qualitative%20analysis](https://www.sanakirja.fi/oxford_english/english-english/qualitative%20analysis)

Kielikone Oy 2023b. MOT Oxford Dictionary of English: quantitative analysis. Viitattu 24.4.2023. Vaatii käyttöoikeuden. [https://www.sanakirja.fi/oxford\\_english/english-english/quantitative%20analysis](https://www.sanakirja.fi/oxford_english/english-english/quantitative%20analysis)

Knezevic, C.E., Ness, M.A., Tsang, P.H.T., Tenney, B.J. & Marzinke, M.A. 2020. Establishing hemolysis and lipemia acceptance thresholds for clinical chemistry tests. *Clinica chimica acta*, 510, pp. 459-465. Viitattu 3.5.2023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771484/>. Vaatii käyttöoikeuden.

Labquality n.d. Vieritutkimus. Viitattu 21.4.2023. <https://www.labquality.com/fi/vieritestisuositus>

Mainali, S., Merrill, A.E., & Krasowski, M.D. 2021. Frequency of icteric interference in clinical chemistry laboratory tests and causes of severe icterus. *Practical laboratory medicine*, 27. Viitattu 20.5.2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567001/>

MedCalc 2023a. Passing-Bablok regression. Viitattu 29.4.2023. <https://www.medcalc.org/manual/passing-bablok-regression.php>

MedCalc 2023b. A note on Passing-Bablok regression. Viitattu 3.10.2023. <https://www.medcalc.org/manual/note-passingbablok.php>

Mitchell, G. 2016. The role of calibration verification/linearity in the POCT market. *MLO-online*. Viitattu 2.6.2023. <https://www.mlo-online.com/home/article/13008812/the-role-of-calibration-verificationlinearity-in-the-poct-market>

Myles, P.S. & Cui, J. 2007. Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), s. 309-311. Viitattu 2.10.2023. [https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)34715-3/fulltext](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)34715-3/fulltext)

Omar, J., Ismail, T.S.T., Azman, W.N.W., & Koon, T.S. 2019. Hemolyzed Specimens: Major Challenge for Identifying and Rejecting Specimens in Clinical Laboratories. *Oman medical journal*, 34(2), 94–98. Viitattu 20.5.2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6425048/>

Putkonen, M. & Silvennoinen, R. 2015. Waldenströmin makroglobulinemia. Teoksessa K. Porkka, R. Lassila, K. Remes & E-R. Savolainen (toim.), *Veritaudit*. Duodecim.

Passing, H. & Bablok, W. 1983. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods – Application of linear regression procedures for method comparison studies in Clinical Chemistry, Part I. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, Nov; 21(11), s. 709-720. Viitattu 3.10.2023. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm.1983.21.11.709/html>

Rintala, E. & Saxén, H. 2011. Epäspesifiset laboratoriotutkimukset. Teoksessa Hedman, K., Heikkinen, T., Huovinen, P., Järvinen, A., Meri, S., & Vaara, M. (Toim.), *Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet: Kirja 3, Infektiosairaudet*. Helsinki: Duodecim.

Roche Diagnostics 2022. CRP4 Method sheet.

Roche Diagnostics 2023a. Cobas® 8000 Modular analyzer series. Luettu 24.4.2023. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/systems/cobas-8000-analyzer-series-sys-128.html#productSpecs>

Roche Diagnostics 2023b. Cobas c701 module. Viitattu 24.4.2023. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-c-701-ins-501.html#productInfo>

Roche Diagnostics 2023c. Cobas c702 module. Viitattu 24.4.2023. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/instruments/cobas-c-702-ins-2177.html#productSpecs>

Roche Diagnostics 2023d. Cobas 8000 modular analyzer series: Complete user documentation – Version 5.8 (s. 1937-1940).

Salonen, K. 2013. Näkökulmia tutkimukselliseen ja toiminnalliseen opinnäytetyöhön: Opas opiskelijoille, opettajille ja TKI-henkilöstölle. Turku: Turun ammattikorkeakoulu. Viitattu 4.5.2022. <https://julkaisut.turkuamk.fi/isbn9789522163738.pdf>

Savolainen, K. & Parviainen, M. 2010. Immunokemialliset menetelmät. Teoksessa O. Niemelä & K. Pulkki (toim.), Laboratoriolääketiede – Kliininen kemia ja hematologia (s. 65–67). Kandidaattikustannus Oy.

Seppälä, I. & Meri, S. 2011. Akuutti tulehdusreaktio. Teoksessa Hedman, K., Järvinen, A., Meri, S., Vaara, M., Heikkinen, T., & Huovinen, P. (toim.), Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet: Kirja 2, Immunologia. Helsinki: Duodecim.

Sproston, N.R., & Ashworth, J.J. 2018. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. Viitattu 2.5.2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5908901/>

Suomen Bioanalytikkoliitto ry n.d. Vierianalytiikka. Viitattu 16.10.2023. <https://www.bioanalytikkoliitto.fi/mika-ihmeen-bioanalytikko/bioanalytikon-koulutus/erikoisalajat/vierianalytiikka/>

Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoarkisto n.d) Tilastollinen päättely. Viitattu 2.10.2023. <https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/menetelmaopetus/kvanti/paattely/paattely/>

Terveyskirjasto Duodecim, Lääketieteellinen sanasto. (18.10.2016). Immunoglobuliini. Viitattu 22.5.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01301>

The BMJ n.d. 11. Correlation and regression. Viitattu 31.5.2023. <https://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/11-correlation-and-regression>

Tietoarkisto 2017. KvantiMOTV. Hajontaluvut. Viitattu 4.6.2023. <https://www.fsd.tuni.fi/menetelmaopetus/hajontaluvut/hajontaluvut.html>

Tietoarkisto n.d. Keskiluvut. Viitattu 31.5.2023. <https://www.fsd.tuni.fi/fi/palvelut/menetelmaopetus/kvanti/keskiluvut/keskiluvut/>

Tilastokeskus n.d.a. Johdatus tilastotieteeseen; 3 Tunnusluvut. Viitattu 1.8.2023. [https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu\\_v2.xql?page\\_type=sisalto&course\\_id=tkoulu\\_tilaj&lesson\\_id=3](https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu_v2.xql?page_type=sisalto&course_id=tkoulu_tilaj&lesson_id=3)

Tilastokeskus n.d.b. Johdatus tilastotieteeseen; 4.3 Korrelaatio. Viitattu 31.5.2023. [https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu\\_v2.xql?page\\_type=sisalto&course\\_id=tkoulu\\_tilaj&lesson\\_id=4&subject\\_id=3](https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu_v2.xql?page_type=sisalto&course_id=tkoulu_tilaj&lesson_id=4&subject_id=3)

Tilastokeskus n.d.c. Johdatus tilastotieteeseen; 4.3.1 Pearsonin korrelaatiokerroin. Viitattu 31.5.2023. [https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu\\_v2.xql?course\\_id=tkoulu\\_tilaj&lesson\\_id=4&subject\\_id=4&page\\_type=sisalto](https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu_v2.xql?course_id=tkoulu_tilaj&lesson_id=4&subject_id=4&page_type=sisalto)

- Tilastokeskus n.d.d. Tilastojen ABC; 4.4 Keskiluvut. Viitattu 31.5.2023.  
[https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu\\_v2.xql?course\\_id=tkoulu\\_tlkt&lesson\\_id=4&subject\\_id=4&page\\_type=sisalto](https://tilastokoulu.stat.fi/verkkokoulu_v2.xql?course_id=tkoulu_tlkt&lesson_id=4&subject_id=4&page_type=sisalto)
- Tunturi, S. 2021. C-reaktiivinen proteiini. [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi). Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 4.5.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk03052>
- Tunturi, S. 2022. Punasolujen määrä (B-Eryt) ja hematokriitti (B-Hkr). [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi). Lääkärikirja Duodecim. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 3.5.2023. <https://www.terveyskirjasto.fi/snk03032>
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta (TENK) 2021. Hyvä tieteellinen käytäntö. Päivitetty 7.7.2021. Viitattu 24.9.2022. <https://tenk.fi/fi/tiedetilppi/hyva-tieteellinen-kaytanta-htk>
- Tykslab tutkimusohjekirja 2021. B-perusverenkuva + trombosyytit. Viitattu 1.11.2022. <https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?test=2474>
- Tykslab tutkimusohjekirja 2022. P-C-reaktiivinen proteiini. Viitattu 1.11.2022. <https://webohjekirja.mylabservices.fi/TYKS/index.php?test=4594>
- Uhari, M. 1992. Tutkimustulosten tulkinta luottamusvälien avulla. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 108 (13). (s.1163-). Viitattu 2.10.2023. <https://www.duodecimlehti.fi/duo20225>
- Valli, R. 2015. Johdatus tilastolliseen tutkimukseen. PS-kustannus, 2.uud.painos.
- Ventures, M. 2020. Tilastokertausta: Tilastolliset tunnusluvut. Viitattu 4.6.2023. <https://marianneventures.com/tilastokertausta-tilastolliset-tunnusluvut/>
- Åkerman, K. 2010. Immunokemialliset analysaattorit. Teoksessa O. Niemelä & K. Pulkki (toim.), Laboratoriolääketiede – Kliininen kemia ja hematologia (s. 83–85). Kandidaattikustannus Oy.
- Åkerman, K. & Jokela, H. 2010. Immunokemialliset menetelmät. Teoksessa O. Niemelä & K. Pulkki (toim.), Laboratoriolääketiede – Kliininen kemia ja hematologia (s. 56). Kandidaattikustannus Oy.

## Plasma- ja EDTA-kokoverinäytteiden analyysitulokset

| Näyttenumero<br>(PRE-<br>analyysi) | Näyttenumero<br>(POST-<br>analyysi) | Cobas 8000<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Kokoveri) |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 1                                  | 1                                   | 7,2                    | 8,2                                 | 8,4                                   |
| 2                                  | 2                                   | 6,5                    | 7,4                                 | 7,8                                   |
| 3                                  | 3                                   | 57                     | 66                                  | 72                                    |
| 4                                  | 4                                   | 21                     | 24                                  | 25                                    |
| 6                                  | 5                                   | 86                     | 97                                  | 73                                    |
| 7                                  | 6                                   | 72                     | 78                                  | 74                                    |
| 8                                  | 7                                   | 116                    | >120                                | 117                                   |
| 9                                  | 8                                   | 135                    | >120                                | 144                                   |
| 10                                 | 9                                   | 1,8                    | 1,7                                 | 2,2                                   |
| 12                                 | 10                                  | 113                    | >120                                | 130                                   |
| 13                                 | 11                                  | 104                    | 104                                 | 112                                   |
| 14                                 | 12                                  | 43                     | 43                                  | 44                                    |
| 16                                 | 13                                  | 2,5                    | 3,1                                 | 3,1                                   |
| 17                                 | 14                                  | 22,3                   | 22                                  | 24                                    |
| 18                                 | 15                                  | 4,9                    | 5,1                                 | 5,7                                   |
| 19                                 | 16                                  | 39                     | 44                                  | 41                                    |
| 20                                 | 17                                  | 13,4                   | 15                                  | 18                                    |
| 21                                 | 18                                  | 97                     | 92                                  | 103                                   |
| 22                                 | 19                                  | 64                     | 68                                  | 62                                    |
| 23                                 | 20                                  | 168                    | >120                                | 190                                   |
| 24                                 | 21                                  | 172                    | >120                                | 168                                   |
| 25                                 | 22                                  | 121                    | 116                                 | 148                                   |
| 27                                 | 23                                  | 185                    | >120                                | >190                                  |
| 29                                 | 24                                  | 99                     | 112                                 | 98                                    |

| Näyttenumero<br>(PRE-analyysi) | Näyttenumero<br>(POST-analyysi) | Cobas 8000<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Kokoveri) |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 30                             | 25                              | 33                     | 34                                  | 36                                    |
| 32                             | 26                              | 28                     | 28                                  | 30                                    |
| 33                             | 27                              | 89                     | 109                                 | 84                                    |
| 34                             | 28                              | 165                    | >120                                | >180                                  |
| 35                             | 29                              | 61                     | 65                                  | 64                                    |
| 38                             | 30                              | 27                     | 27                                  | 29                                    |
| 40                             | 31                              | 50                     | 54                                  | 54                                    |
| 41                             | 32                              | 92                     | 116                                 | 94                                    |
| 43                             | 33                              | 30                     | 32                                  | 38                                    |
| 44                             | 34                              | 21                     | 24                                  | 25                                    |
| 45                             | 35                              | 32                     | 35                                  | 34                                    |
| 46                             | 36                              | 95                     | 102                                 | 100                                   |
| 47                             | 37                              | 175                    | >120                                | >160                                  |
| 48                             | 38                              | 34                     | 37                                  | 39                                    |
| 49                             | 39                              | 40                     | 44                                  | 45                                    |
| 50                             | 40                              | 148                    | >120                                | >160                                  |
| 51                             | 41                              | 65                     | 77                                  | 72                                    |
| 52                             | 42                              | 58                     | 58                                  | 61                                    |
| 53                             | 43                              | 29                     | 32                                  | 32                                    |
| 54                             | 44                              | 174                    | >120                                | >170                                  |
| 55                             | 45                              | 25                     | 28                                  | 29                                    |
| 56                             | 46                              | 151                    | >120                                | 137                                   |
| 58                             | 47                              | 1,6                    | 1,8                                 | 1,8                                   |
| 59                             | 48                              | 6                      | 6,1                                 | 6                                     |
| 60                             | 49                              | 25                     | 27                                  | 26                                    |
| 61                             | 50                              | 86                     | 94                                  | 83                                    |



| Näyttenumero<br>(PRE-analyysi) | Näyttenumero<br>(POST-analyysi) | Cobas 8000<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Kokoveri) |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 62                             | 51                              | 35                     | 38                                  | 36                                    |
| 63                             | 52                              | 36                     | 39                                  | 40                                    |
| 64                             | 53                              | 166                    | >120                                | 152                                   |
| 65                             | 54                              | 18                     | 19                                  | 20                                    |
| 66                             | 55                              | 149                    | >120                                | 137                                   |
| 67                             | 56                              | 20                     | 21                                  | 23                                    |
| 68                             | 57                              | 64                     | 67                                  | 63                                    |
| 69                             | 58                              | 194                    | >120                                | >180                                  |
| 70                             | 59                              | 181                    | >120                                | >170                                  |
| 71                             | 60                              | 1,8                    | 1,9                                 | 1,7                                   |
| 72                             | 61                              | 99                     | 117                                 | 86                                    |
| 73                             | 62                              | 23                     | 24                                  | 27                                    |
| 74                             | 63                              | 105                    | 120                                 | 92                                    |
| 75                             | 64                              | 2,5                    | 2,6                                 | 2,9                                   |
| 76                             | 65                              | 15                     | 17                                  | 18                                    |
| 77                             | 66                              | 53                     | 59                                  | 57                                    |
| 78                             | 67                              | 13                     | 15                                  | 17                                    |
| 79                             | 68                              | 45                     | 49                                  | 51                                    |
| 80                             | 69                              | 23                     | 25                                  | 24                                    |
| 81                             | 70                              | 64                     | 84                                  | 63                                    |
| 82                             | 71                              | 55                     | 62                                  | 69                                    |
| 83                             | 72                              | 14                     | 16                                  | 17                                    |
| 84                             | 73                              | 167                    | >120                                | 181                                   |
| 85                             | 74                              | 48                     | 51                                  | 52                                    |
| 86                             | 75                              | 97                     | 118                                 | 106                                   |
| 87                             | 76                              | 18                     | 20                                  | 22                                    |

| Näyttenumero<br>(PRE-analyysi) | Näyttenumero<br>(POST-analyysi) | Cobas 8000<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Kokoveri) |
|--------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 88                             | 77                              | 1,4                    | 1,5                                 | 1,7                                   |
| 89                             | 78                              | 21                     | 23                                  | 24                                    |
| 90                             | 79                              | 10                     | 12                                  | 12                                    |
| 91                             | 80                              | 71                     | 76                                  | 77                                    |
| 92                             | 81                              | 95                     | 101                                 | 92                                    |
| 93                             | 82                              | 50                     | 53                                  | 53                                    |
| 94                             | 83                              | 69                     | 71                                  | 67                                    |
| 95                             | 84                              | 192                    | >120                                | >180                                  |
| 96                             | 85                              | 42                     | 44                                  | 49                                    |
| 97                             | 86                              | 138                    | >120                                | 122                                   |
| 98                             | 87                              | 101                    | 88                                  | 93                                    |
| 99                             | 88                              | 28                     | 29                                  | 31                                    |
| 100                            | 89                              | 153                    | >120                                | 168                                   |
| 101                            | 90                              | 49                     | 51                                  | 52                                    |
| 102                            | 91                              | 99                     | 102                                 | 94                                    |
| 103                            | 92                              | 155                    | >120                                | 168                                   |
| 104                            | 93                              | 7                      | 7,8                                 | 8,5                                   |
| 105                            | 94                              | 40                     | 43                                  | 45                                    |
| 106                            | 95                              | 57                     | 64                                  | 60                                    |
| 107                            | 96                              | 6                      | 6,9                                 | 6,7                                   |
| 108                            | 97                              | 44                     | 42                                  | 47                                    |
| 109                            | 98                              | 56                     | 66                                  | 61                                    |
| 110                            | 99                              | 150                    | >120                                | 142                                   |
| 111                            | 100                             | 60                     | 62                                  | 67                                    |

## Vieritestin mittausvälin yli menneet plasmanäytteet

| Näyttenumero<br>(PRE-analyysi) | Näyttenumero<br>(POST- analyysi) | Cobas 8000<br>(Plasma) | QuikRead go<br>easy CRP<br>(Plasma) |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 8                              | 7                                | 116                    | >120                                |
| 9                              | 8                                | 135                    | >120                                |
| 12                             | 10                               | 113                    | >120                                |
| 23                             | 20                               | 168                    | >120                                |
| 24                             | 21                               | 172                    | >120                                |
| 27                             | 23                               | 185                    | >120                                |
| 34                             | 28                               | 165                    | >120                                |
| 47                             | 37                               | 175                    | >120                                |
| 50                             | 40                               | 148                    | >120                                |
| 54                             | 44                               | 174                    | >120                                |
| 56                             | 46                               | 151                    | >120                                |
| 64                             | 53                               | 166                    | >120                                |
| 66                             | 55                               | 149                    | >120                                |
| 69                             | 58                               | 194                    | >120                                |
| 70                             | 69                               | 181                    | >120                                |
| 84                             | 73                               | 167                    | >120                                |
| 95                             | 84                               | 192                    | >120                                |
| 97                             | 86                               | 138                    | >120                                |
| 100                            | 89                               | 153                    | >120                                |
| 103                            | 92                               | 155                    | >120                                |
| 110                            | 99                               | 150                    | >120                                |

**Vieritestin mittausvälin yli menneet kokoverinäytteet**

| <b>Näyttenumero<br/>(PRE-analyysi)</b> | <b>Näyttenumero<br/>(POST-analyysi)</b> | <b>Cobas 8000<br/>(plasma)</b> | <b>QuikRead go<br/>easy CRP<br/>(Kokoveri)</b> |
|--|---|--------------------------------|--|
| 27                                     | 23                                      | 185                            | >190   |
| 34                                     | 28                                      | 165                            | >180   |
| 47                                     | 37                                      | 175                            | >160   |
| 50                                     | 40                                      | 148                            | >160   |
| 54                                     | 44                                      | 174                            | >170   |
| 69                                     | 58                                      | 194                            | >180   |
| 70                                     | 59                                      | 181                            | >170   |
| 95                                     | 84                                      | 192                            | >180   |