



Camilla Koski, Veronika Leinonen

NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessi näytemäärien lisääntyessä

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

18.4.2024

Tekijä	Camilla Koski & Veronika Leinonen
Otsikko	NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessi näytemäärien lisääntyessä
Sivumäärä	48 sivua + 4 liitettä
Aika	18.4.2024
Tutkinto	Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto
Tutkinto-ohjelma	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Ohjaajat	Sairaalageneetikko Maarit Lappalainen Kliininen asiantuntija Essi Haltia-Leväniemi Yliopettaja Riitta Lumme
<p>NIPT-tutkimus on raskauden aikainen äidin verinäytteestä tehtävä sikiön yleisimpien trisomioiden seulontatutkimus. Tutkimuksessa selvitetään sikiön kromosomien 21, 18 ja 13 lukumäärää ja kohonnutta trisomiariskiä. NIPT-tutkimuksesta saatu kohonnut riskiluku on aina varmistettava invasiivisellä tutkimuksella (istukka- tai lapsivesinäyte). Vanadis NIPT (Revvity) -tutkimus on otettu käyttöön HUS Diagnostiikkakeskuksen Meilahden genetiikan laboratoriossa toukokuussa 2023. Tutkimusta tehdään tällä hetkellä vain raskaudenaikaisesta yhdistelmäseulasta (S-Tr1Seul) kohonneen riskiluvun saaneille odottaville äideille. Joulukuussa 2023 aloitettiin NIPT-pilotti, jossa tutkimusta tarjottiin kaikille siihen soveltuville raskaana oleville HUS Diagnostiikkakeskuksen alueella. NIPT-tutkimus on mahdollisesti tulossa laajempaan käyttöön tulevaisuudessa.</p> <p>Opinnäytetyö tehtiin yhteistyössä HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorion kanssa. Opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä toiminnallisen opinnäytetyön tuloksena prosessikuvaukset NIPT-laborioprocesista. Opinnäytetyön tavoitteena oli tehdä luotettavat prosessikuvaukset ja havainnollistaa laboratorioprosessia ja sen muuttumista näytemäärien lisääntyessä. Opinnäytetyön aineisto kerättiin harjoittelemalla näytteiden analysointia, havainnoimalla viiden NIPT-työpisteessä työskentelevän laboratoriohoitajan toteuttamaa työprosessia ja haastatteleamalla heitä työnkulusta ja -vaiheista. Haastattelukysymykset liittyivät laboratorioprosessiin ja noudattivat ennalta mietittyjä työvaiheisiin pohjautuvia teemoja. Havainnointi-, harjoittelu- ja haastatteluaineisto dokumentoitiin työpäiväkirjaan, johon tietoa kerättiin ennalta suunniteltujen teemojen alle.</p> <p>Aineistojen perusteella tehtiin prosessikuvaukset. Prosessikaaviot tehtiin Microsoft Visio -ohjelman avulla. Prosessikuvausten tekstiosa tehtiin Microsoft Word -ohjelmalla. Prosessikuvauksia tehtiin kaksi, NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessista ennen pilottia ja pilotin aikana, jolloin laboratorioprosessin konkreettiset muutokset pystyttiin havaitsemaan. Prosessikuvaukset erosivat huomattavasti toisistaan. NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessi muuttui näytemäärien kasvun myötä. Muun muassa näytteiden analysointipäiviä jouduttiin lisäämään ja näytteiden lajittelua muuttamaan. Näytemäärien kasvu muutti myös laboratoriohoitajan työtä pilotin aikana. Esimerkiksi työprosessi piti suunnitella sarjojen näytemäärien mukaan, ja usein ennalta suunnitellusta ohjelmasta jouduttiin poikkeamaan. Opinnäytetyön tuotoksina syntyneitä prosessikuvauksia käytetään HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa muun muassa perehdytyksessä sekä laadunhallinnassa. Pilotin aikaista prosessikuvausta voidaan lisäksi hyödyntää tulevaisuudessa näytemäärien kasvuun varautumisessa, mikäli NIPT-tutkimus otetaan seulontakäyttöön.</p>	
Avainsanat	Revvity Vanadis NIPT, cfDNA, raskauden aikainen trisomiaseulonta, prosessikuvaus.

Author	Camilla Koski & Veronika Leinonen
Title	Laboratory process of the NIPT test as sample volumes increase
Number of Pages	48 pages + 4 appendices
Date	18th of April 2024
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Instructors	Maarit Lappalainen, Clinical Laboratory Geneticist Essi Haltia-Leväniemi, Clinical Specialists Riitta Lumme, Principal Lecturer

The NIPT test is a screening test for the most common trisomies of the foetus performed on the mother's blood sample during pregnancy. The test investigates the number of foetal chromosomes 21, 18 and 13 and the increased risk of trisomy. The increased risk result from the NIPT test must always be confirmed with an invasive testing (chronic villae sampling or amniocentesis). The Vanadis NIPT (Revvity) test was introduced into the Laboratory of Genetics at HUS Diagnostic Centre in May 2023. Currently, the NIPT test is only offered for expecting mothers with an increased risk ratio from the combined first trimester screening test (S -Tr1Seul). In December 2023, the NIPT pilot started, where the test was offered to all pregnant women who were suitable for the research in the area of the HUS Diagnostic Centre. The NIPT test is possibly coming into wider use in the future.

This thesis was done in cooperation with HUS Diagnostic Centre, the Laboratory of Genetics. The purpose of the thesis was to make process descriptions of the NIPT laboratory process as a result of the functional thesis. The aim of the thesis was to make reliable process descriptions and illustrate the laboratory process and how it changes as the sample volumes increase. The material for the thesis was collected by practicing analysing samples, observing the work process carried out by five biomedical laboratory scientists working at the NIPT workstation, and interviewing them about the workflow and work phases. The questions for the interview were related to the NIPT laboratory process and followed previously thought-out themes based on the work phases. The observation, training and interview material was documented in a work diary, in which the information was collected under pre-planned themes.

Based on the collected material, process descriptions were made. Process diagrams were made using the Microsoft Visio program. The text parts of the process descriptions were made using the Microsoft Word program. Two process descriptions were made: of the NIPT laboratory process before the pilot and during the pilot, when concrete changes in the laboratory process would be easier to examine. The process descriptions differed significantly from each other. The NIPT laboratory process changed as the sample volumes increased/with the increase in sample volumes. Among other things, the days for analyzing samples had to be added and the sorting of samples had to be changed. The increase in the sample volumes also changed the work of the biomedical laboratory scientist during the pilot. For example, the work process had to be planned according to the number of samples in the series, and often deviations from the pre-planned program had to be made. The process descriptions created as a result of the thesis are used, for instance, in orientation and quality management in the Laboratory of Genetics of HUS Diagnostic Centre. The process description during the pilot can also be utilized in the future to prepare for an increase in sample volumes, if the NIPT test is taken into use for screening.

Keywords

Revvity Vanadis NIPT, cfDNA, trisomy screening during pregnancy, process description.

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Meioosi ja trisomiat	2
2.1	Meioosi	2
2.2	Trisomioiden synty	5
2.3	Trisomiat	7
2.3.1	Downin oireyhtymä	8
2.3.2	Edwardsin oireyhtymä	9
2.3.3	Pataun oireyhtymä	10
3	NIPT-tutkimus ja menetelmäperiaate	11
3.1	Noninvasiivinen sikiöaikainen tutkimus (NIPT)	11
3.2	Vanadis NIPT -menetelmäperiaate ja laitteet	13
4	Opinnäytetyön tavoitteet, tarkoitus ja tutkimuskysymykset	15
5	Opinnäytetyön toteutus	16
5.1	Toimintaympäristö	16
5.2	Menetelmälliset lähtökohdat	17
5.3	Toiminnan eteneminen ja työskentelyn kuvaus	20
5.3.1	Aineiston keruu	20
5.3.2	Aineiston analysointimenetelmät	23
6	Tulokset	25
6.1	NIPT-tutkimuksen laboratoriosessit	26
6.2	NIPT-laboratoriosessin muutos	29
6.3	Laboratoriohoitajan työn muutokset	31
7	Pohdinta	34
7.1	Tulosten tarkastelu	34
7.2	Luotettavuus	35
7.3	Eettisyys	39
7.4	Tuotosten hyödyntäminen ja kehittämisehdotukset	40
7.5	Ammatillinen kasvu	42
	Lähteet	44

Liitteet

Liite 1. Prosessikuvaus: NIPT-tutkimus ennen pilottia

Liite 2. Prosessikuvaus: NIPT-tutkimus pilotin aikana

Liite 3. Tiedote tutkimuksesta

Liite 4. Suostumus tutkimukseen

1 Johdanto

Noninvasiivinen sikiöaikainen tutkimus eli NIPT (noninvasive prenatal testing) on raskauden aikana tehtävä sikiön yleisimpien trisomioiden seulontatutkimus. NIPT-tutkimuksella voidaan selvittää sikiön kromosomien 13, 18 ja 21 lukumäärää ja mahdollista kohonnutta trisomiariskiä. NIPT-tutkimus on seulontatutkimus, ei diagnostinen tutkimus, ja tulokseksi saadaan aina riskiluku. Seulonnasta saadut kohonneet riskiluvut on varmistettava invasiivisillä menetelmillä (istukka- tai lapsivesinäyte). Tällä hetkellä NIPT-tutkimusta tarjotaan vain äideille, jotka ovat saaneet kohonneen trisomiariskin raskauden aikaisesta yhdistelmäseulasta S-Tr1Seul. (HUSLAB 2023.) Tutkimus on kuitenkin tarkoitus ottaa mahdollisesti laajempaan käyttöön tulevaisuudessa HUS Diagnostiikkakeskuksen alueella, mahdollisesti korvaamaan yhdistelmäseulonnan ensimmäisen raskauskolmanneksen sikiöseulontatutkimuksena.

Joulukuussa 2023 HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa alkoi NIPT-pilotti eli kokeilujakso, minkä aikana NIPT-tutkimusta tarjottiin kaikille tutkimukseen soveltuville raskaana oleville HUS Diagnostiikkakeskuksen alueella. Opinnäytetyö tehtiin yhteistyössä HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorion kanssa sairaalageneetikon Maarit Lappalaisen sekä kliinisen asiantuntijan Essi Haltia-Leväniemen ohjauksessa. Opinnäytetyö tehtiin osana HUS naistentautien Sikiölääkätieteen keskuksen ja HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorion laajempaa ”Äidin ja sikiön yleisten raskausongelmien seuranta äidin verinäytteestä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana” -tutkimusta. Opinnäytetyön tarkoituksena oli kuvata NIPT-tutkimusta ja tehdä toiminnallisen opinnäytetyön tuotoksena prosessikuvaukset NIPT-laboratorioprosessista HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriolle. Opinnäytetyön tuotoksena syntyi prosessikuvaus NIPT-laboratorioprosessista ennen NIPT-pilottia ja NIPT-pilotin aikana, eli yhteensä kaksi erillistä prosessikuvausta. Prosessikuvauksia hyödynnetään HUS Diagnostiikkakeskuksessa muun muassa laadunhallinnassa ja perehdytyksessä.

Opinnäytetyön tavoitteena oli tehdä luotettavat prosessikuvaukset ja havainnollistaa NIPT-tutkimuksen työvaiheita sekä laboratorioprosessin ja laboratoriohitoajan työn muuttumista näytemäärien lisääntyessä. Ennen NIPT-pilotin alkua näytemäärät olivat pieniä, sillä NIPT-tutkimusta tarjottiin vain niille, jotka olivat saaneet kohonneen trisomiariskin yhdistelmäseulonnan tuloksena. NIPT-pilottiin rekrytoitiin 1000 täysi-ikäistä

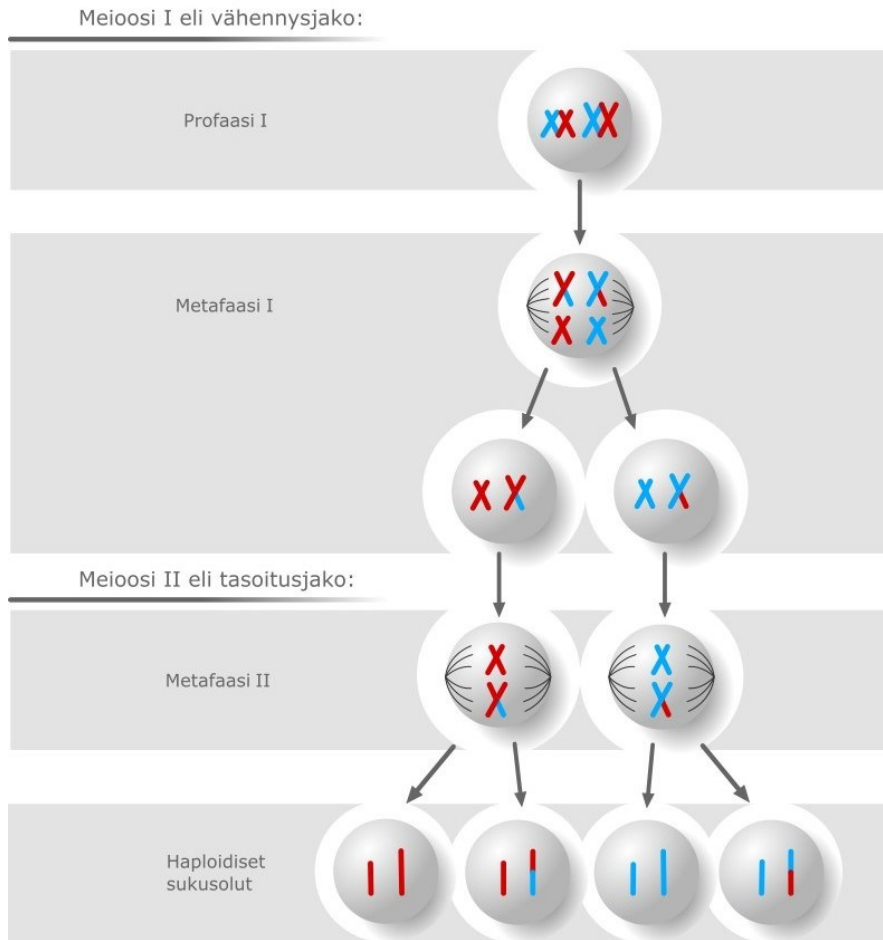
raskaana olevaa heidän osallistuessaan normaaliin ensimmäisen raskauskolmanneksen yhdistelmäseulaan HUS Diagnostiikkakeskuksen Sikiöseulontayksikössä Bulevardilla. NIPT-näytemäärän oletettiin kasvavan pilotin aikana suunnilleen 10–20 näytteestä viikossa 200 näytteeseen viikossa. Opinnäytetyön aihe on ajankohtainen, sillä NIPT-tutkimus on suhteellisen uusi HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa. Vanadis NIPT (Revvity) -menetelmä otettiin käyttöön genetiikan laboratoriossa vasta toukokuussa 2023. Ennen menetelmän käyttöönottoa NIPT-näytteet HUS Diagnostiikkakeskuksen alueelta lähetettiin analysoitavaksi Tykslab:lle Turkuun.

2 Meioosi ja trisomiat

2.1 Meioosi

Meioosi on kromosomien määrää vähentävä solunjakautumistapahtuma sukusoluissa, eli munasoluissa ja siittiöissä (Gilchrist 2023). Meioosissa sukusolujen kromosomiluku puolittuu ja meioosin tarkoituksena on ylläpitää geneettistä monimuotoisuutta (Sainio & Sariola 2015). Ihmisillä kaikki elimistön solut, paitsi sukusolut, ovat diploideja eli kaikkia kromosomeja on kaksi kappaletta. Näitä soluja kutsutaan somaattisiksi soluiksi. Ihmisillä on somaattisissa soluissa (kaikissa soluissa paitsi sukusoluissa) 46 kromosomia, joista 23 on tullut äidiltä ja 23 isältä. Sukusolut eli gametosyytit ovat haploideja eli joista kromosomia on yksi kappaletta. Sukusolujen on oltava haploideja, koska hedelmöityksen aikana ne yhdistyvät ja näin muodostuu kaksinkertainen kromosomisto. Meioosin aikana jokainen diploidinen solu käy läpi kaksi solunjakautumiskierrosta, jolloin muodostuu neljä haploidista tytärsolua (eli sukusolua). (Gilchrist 2023.)

Sukusolujen esiasteiden kromosomiluku on diploidinen ja niiden jakautuminen tapahtuu mitoottisesti. Tietyssä kehitysvaiheessa sukusolujen esiasteet jakautuvat meioottisesti, jolloin muodostuu haploidisen kromosomiston omaavia sukusoluja, munasoluja tai siittiöitä. Meioosin alkuvaiheessa kromosomit kahdentuvat mitoosin tavoin, minkä jälkeen tapahtuu kaksi peräkkäistä solunjakautumista. Meioosin tuloksena syntyy neljä haploidista tytärsolua eli sukusolua, miehellä neljä siittiötä ja naisella yksi munasolu sekä kolme poistosolua (kuva 1). (Kere & Knuutila 2016.) Meioosia edeltää interfaasi eli välivaihe, jonka aikana kromosomien DNA replikoituu eli monistuu. Replikaatiossa kromosomi tuottaa kaksi identtistä kopiota, joita kutsutaan sisarkromatideiksi. Interfaasin lopussa solu valmistautuu meioosiin siirtymiseen. (OpenStax 2023.)



Kuva 1. Meioosin vaiheet yksinkertaistettuna (Kere & Knuutila 2016; Alberts ym. 2002; Bolcun-Filas & Handel 2018 mukaillen).

Meioosi koostuu yhdestä kromosomien kahdentumisvaiheesta ja kahdesta tuman jakautumisesta, meioosi I ja meioosi II. Meioosi I eli vähennysjako on meioottisen jakautumisen ensimmäinen vaihe ja meioosi II eli tasoitusjako on meioottisen jakautumisen toinen vaihe. (OpenStax 2023.) Meioosissa I homologiset kromosomit eli vastinkromosomit erkanevat ja meioosissa II sisarkromatidit halkeavat (Miller & Amon & Ünal 2013). Meioosin ensimmäisessä jakautumisessa kromosomiparien vastinkromosomit asettuvat rinnakkain jakautumistasoon homologisten kromosomien kesken tapahtuvaa tekijänvaihtoa varten. Tässä kromosomit eivät jakaudu vaan kulkeutuvat eri tytärsoluihin (kuva 1). Meioosin toisessa jakautumisessa kromosomit jakautuvat sentromeereista kahdeksi yksikromatidiseksi kromosomiksi ja kulkeutuvat muodostuviin tytärsoluihin. (Kere & Knuutila 2016.) Meioosin vähennysjako ja tasoitusjako koostuvat molemmat kuudesta eri vaiheesta, joita ovat profaasi, prometafaasi, metafaasi, anafaasi ja telofaasi sekä sytokineesi. (OpenStax 2023.)

Meioosin I profaasi voi kestää hyvinkin kauan (kuukausia tai jopa vuosia) ja se jaetaan eri vaiheisiin (Kere & Knuutila 2016). Profaasin I aikana homologiset kromosomit kytkeytyvät fyysisesti toisiinsa rekombinaation kautta muodostaen kiasman. Kiasma on homologisten kromosomien yhtymäkohta, jossa niiden kromatidit vaihtavat päitä. Homologiset kromosomiparit käyvät läpi laajan pariutumisosprosessin, joka huipentuu geneettisen materiaalin vaihtoon eli homologiseen rekombinaatioon. (Miller & Amon & Ünal 2013.) Tekijänvaihdossa tapahtuu geneettisen tiedon vaihtoa äidiltä perityn kromosomin ja isältä perityn vastinkromosomin välillä (OpenStax 2023).

Meioosin I profaasin vaiheita ovat leptoteeni, tsygotteeni, pakyteeni, diploteeni ja diakineesi. Leptoteenin aikana kromosomit alkavat erottua ohuina ja pitkinä rihmoina. Tsygotteenin aikana homologiset kromosomit pariutuvat kromosomipareiksi. Pakyteenin aikana kromosomiparit tiivistyvät ja yhdistyvät pitkin pituuttaan. Homologinen kromosomipari syntyy kahdesta kaksikromatidisesta kromosomista, eli sen DNA-määrä on nelinkertainen eli tetrasominen. Pakyteenin lopussa tapahtuu vanhempien geenejä sekoittava tekijänvaihto, jossa pariutuneiden vastinkromosomien kromatidit katkeavat vastaavista kohdista, eli molemmat vastinkromosomit katkeavat samasta kohdasta, ja vaihtavat siitä liittymäkohtiaan. Ihmisellä tapahtuu yleensä 1–2 tekijänvaihtoa kromosomiparia kohden. Diploteenin aikana tekijänvaihto ilmenee mikroskoopissa kiasmana ja kromosomit tiivistyvät edelleen. Diakineesin aikana kiasmat pitävät kromosomiparit kiinni toisissaan ja muilta osin kromosomiparit ovat erillään. Diakineesi on vaihe, johon munasolun kypsyminen pysähtyy vuosiksi. Meioosin I metafaasissa kromosomiparit erikanevat eli segregoituvat tytärsoluiksi sattumanvaraisesti. Tytärsoluissa on jakautumisen jälkeen kaksi kromatidia, eli ne sisältävät 23 kaksikromatidista kromosomia (haploidisia). (Kere & Knuutila 2016.)

Prometafaasissa I mikrotubulukset kiinnittyvät sentromeerien kinetokoriproteiineihin, jotka sitovat kromosomin sentromeerit mikrotubuluksiin. Mikrotubulukset kiinnittyvät yhteen kahdesta fuusoidusta homologisesta kromosomista ja jokaisen kromosomin kinetokoriin. Kun jokainen homologisen kromosomiparin kromosomi on kiinnittynyt solun vastakkaisiin napoihin, niin mikrotubulukset vetävät homologiset kromosomiparit erilleen. Prometafaasin I lopussa tumakotelo on kokonaan hajonnut. Metafaasin I aikana homologiset kromosomit järjestäytyvät satunnaisesti solun keskitasoon. Anafaasissa I kinetokoreihin kiinnittyneet mikrotubulukset irrottavat homologiset kromosomit toisistaan. Sisarkromatidit pysyvät vielä tiukasti sidottuina yhdessä sentromeereistä. Telo- faasissa I erotetut homologiset kromosomit siirtyvät solun vastakkaisille navoille eli solun vastakkaisille puolille. Näin solu valmistautuu fyysiseen jakaantumiseen. Meioosin I

viimeinen vaihe on sytokineesi eli sytoplasman jakaantuminen, jossa kaikki sytoplasmassa olevat komponentit ja soluelimet jakaantuvat ja erottuvat kahdeksi tytärsoluksi. Ensimmäisen meioottisen jakautumisen lopputuloksena syntyy kaksi haploidista solua. Solut ovat haploideja, koska jokaisessa solussa on vain yksi jokaisesta homologisesta kromosomiparista. (OpenStax 2023.) Meioosin II jakautuminen on mitoosin kaltainen, eli siinä kromosomien kromatidiparit jakautuvat, jolloin syntyy kaksi haploidista yksikromatidista tytärsolua (Kere & Knuutila 2016). Meioosin II vaiheet ovat muuten samanlaiset kuin meioosin I vaiheet, mutta meioosissa II sisarkromatidit erkanevat toisistaan. Meioosin II tuloksena syntyy kahdesta haploidisesta solusta neljä ainutlaatuista haploidista sukusolua. (OpenStax 2023.)

Meioosin tarkoituksena on ylläpitää geneettistä erilaisuutta ja säilyttää kromosomiluku samana sukupolvesta toiseen. Homologisten kromosomien sattumanvarainen jakautuminen eli segregoituminen tuottaa suunnilleen kahdeksan miljoonaa perimältään erilaista sukusolua ja homologisten kromosomien välinen tekijänvaihto moninkertaistaa entisestään sukusolujen perimän erilaisuutta. (Kere & Knuutila 2016.) Meioosissa tuotetut solut ovat geneettisesti ainutlaatuisia isän ja äidin homologien satunnaisen valikoiman sekä kromosomien äidin ja isän osien uudelleenyhdistymisen vuoksi (OpenStax 2023). Jokaisen yksilön genomi määräytyy lopullisesti hedelmöityksen yhteydessä, jossa sattumanvaraisesti valikoituneet naisen ja miehen sukusolut muodostavat aivan uudenlaisen geeniyhdistelmän. Näin ollen jokainen syntynyt yksilö (lukuun ottamatta identtisiä kaksosia) on perimältään ainutlaatuinen. (Sainio & Sariola 2015.) Meioosissa tapahtuvat mutaatiot, rekombinaatio eli geenien uudelleenjärjestymät ja uudet kromosomiyhdistelmät takaavat näin ollen jälkeläisten yksilöllisyyden (Kere & Knuutila 2016). Virheet meioottisessa kromosomien segregaatiossa johtavat synnynnäisten epämuodostumien syntymiseen ja keskenmenoihin (Miller & Amon & Ünal 2013).

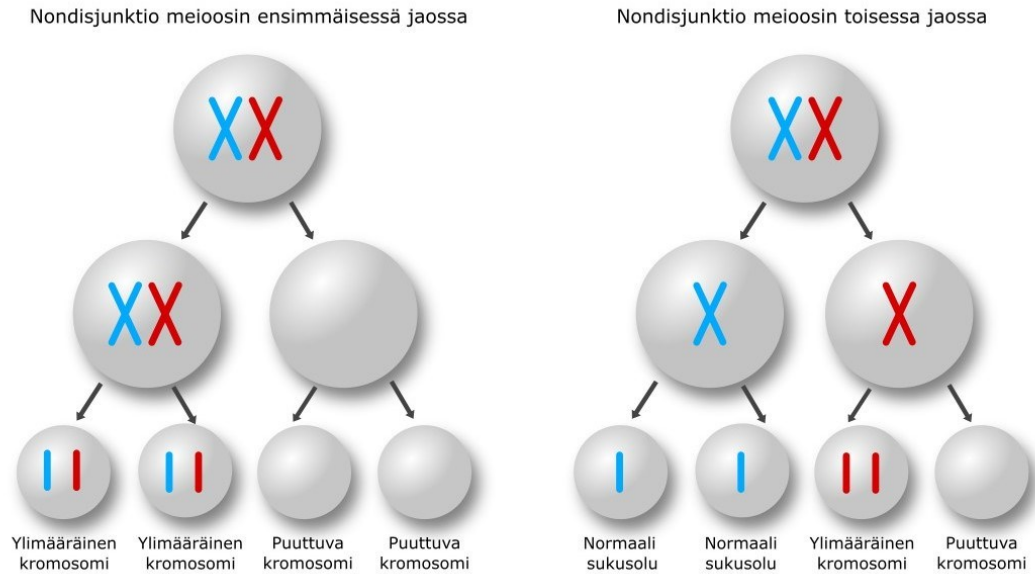
2.2 Trisomioiden synty

Monet geneettiset häiriöt syntyvät kromosomipoikkeavuuksista, joissa kromosomien määrä kasvaa tai häviää. Useat geneettiset häiriöt ja keskenmenot johtuvat epätasapainossa olevista kromosomipoikkeavuuksista. Ihmisillä on 23 kromosomiparia, joista yksi pari on sukupuolikromosomeja (XX tai XY) ja muut autosomeja (kromosomit 1–22). (Theisen & Shaffer 2010.) Meioosi on edellytys suvulliselle lisääntymiselle ja meioosissa tapahtuvat virheet voivat johtaa aneuploidiaan tai hedelmättömyyteen (Bolcun-Filas & Handel 2018). Aneuploidia tarkoittaa kromosomin poikkeavaa lukumäärää johtuen ylimääräisestä kromosomista. Ylimääräisestä kromosomista käytetään nimeä trisomia ja puuttuvasta kromosomista käytetään nimeä monosomia. (Genetic Alliance

2010.) Naisilla riskit meioosin virheisiin ovat suurempia kuin miehillä ja lisääntyvät iän myötä, sillä naisilla ikään liittyvä kromosomikomponenttien hajoaminen vaarantaa tarkkaa jakautumista ja lisää aneuploidian riskiä (Bolcun-Filas & Handel 2018).

Suurin osa kromosomien lukumäärän poikkeavuuksista syntyy meioosin häiriön seurauksena kromosomien jakautumishäiriössä (Moilanen 2016a). Toisinaan meioosin aikana kromosomit eivät erotu normaalisti neljään haploidiseen soluun. Tätä ilmiötä kutsutaan nondisjunktiksi. Tällaisessa epänormaalissa meioottisessa jakautumisessa joistakin syntyvistä haploidisista soluista puuttuu kromosomi, ja toisilla soluilla on taas useampi kuin yksi kopio. Nämä syntyneet sukusolut muodostavat poikkeavia alkioita, joista suurin osa kuolee. (Alberts ym. 2002.) Kromosomien lukumäärän poikkeavuuksien lisäksi myös muut syyt ovat mahdollisia trisomioiden synnyssä. Esimerkiksi rakenteelliset kromosomitranslokaatiot, jotka voivat periytyä suvussa. Translokaatio tarkoittaa kahden kromosomin jaksojen paikkojen vaihtamista päittäin. (Moilanen 2016b.)

Meioosin häiriöt vanhempien sukusoluissa johtavat usein jakautumishäiriöihin soluissa, ja lopulta mahdolliseen kromosomien lukumäärän poikkeavuuteen, kuten trisomiaan sukusoluissa. Meioosissa diploidisten (46 kromosomia) solujen lukumäärä puoliintuu johtaen haploidiseen kromosomistoon (23 kromosomia). Mikäli kromosomiparin jakautumisessa tapahtuu nondisjunktio, muodostuvaan sukusoluun voi tulla ylimääräinen kromosomi tai kromosomi voi puuttua kokonaan (kuva 2). Tällaisen siittiön tai munasolun osallistuessa hedelmöitykseen, syntyy trisomia tai monosomia hedelmöittyneeseen munasoluun kyseisessä kromosomissa. Jos kromosomiparissa tapahtuu nondisjunktio meioosin I jaossa, tulee kaikkiin neljään syntyvään sukusoluun yli- tai alimäärä kromosomia. Jos nondisjunktio puolestaan tapahtuu meioosin II jaossa, syntyy kaksi normaalia sukusolua ja kaksi poikkeavaa sukusolua. Toisessa poikkeavassa solussa esiintyy tällöin ylimääräinen kromosomi ja toisesta puuttuu kromosomi. Miehen meioosissa syntyvästä neljästä sukusolusta jokainen muodostaa siittiön. Naisen meioosin neljästä sukusolusta vain yksi muodostaa munasolun, ja muut menevät poistosoluiksi. (Moilanen 2016a.)



Kuva 2. Nondisjunktio meioosissa I ja II (Moilanen 2016; Jackson & Marks & May & Wilson 2018: 651 mukaillen).

Meioosissa on erittäin tärkeää, että ensimmäinen jako koordinoidaan rekombinaatio- ja homologivuorovaikutuksen tapahtumien kanssa. Jos jakautuminen tapahtuu liian aikaisin, rekombinaatio ei ole ehkä täydellinen, ja homologiset kromosomit eli homologit ovat kiinni yhdessä. Jos taas jakautuminen tapahtuu liian myöhään, homologien väliset kromosomien yhteydet voivat huonontua. Molemmissa tapauksissa tuloksena voi olla satunnainen erottelu, joka aiheuttaa aneuploidisia sukusoluja ja jälkeläisiä. (Bolcun-Filas & Handel 2018.)

2.3 Trisomiat

Trisomia tarkoittaa, että henkilöllä on jossain kromosomiparissa kolme kromosomia normaalin kahden sijasta, eli kromosomien lukumäärä on 47. Noin 0,6 %:lla syntyneistä esiintyy jonkinlainen rakenteellinen tai numeerinen poikkeavuus kromosomissa, mikä johtaa usein erilaisiin epämuodostumiin ja kehityshäiriöihin. Poikkeavuudet kromosomeissa usein häiritsevät monia eri kehityksen kannalta tärkeitä genejä, aiheuttaen kliinisen oirekuvan yksilölle. (Theisen & Shaffer 2010.) Trisomiat voivat ilmentyä missä tahansa kromosomeissa, mutta monien kromosomien trisomiat eivät ole elinkelpoisia. Yleisimpiä trisomioita ovat 21-, 18- ja 13-trisomia. Muita yleisiä kromosomipoikkeavuuksia ovat sukupuolikromosomipoikkeavuudet: Turnerin oireyhtymä (45, X), Klinefelterin oireyhtymä (47, XXY) sekä 47XYY ja 47XXX. (Genetic Alliance 2010.)

2.3.1 Downin oireyhtymä

Downin oireyhtymä (21-trisomia) on yleisin kromosomihäiriö, joka aiheuttaa kehitysvammaisuutta. Kromosomin 21-trisomia eli ylimäärä aiheuttaa Downin oireyhtymän. Oireyhtymässä kromosomien lukumäärä on 47 normaalin 46 sijaan. Downin oireyhtymän esiintyvyyteen vaikuttaa erityisesti äidin hedelmöittymisikä, joka vaihtelee maittain. Lisäksi erilaisten ympäristötekijöiden, kuten tupakan käytön ja haitallisten kemikaalien, on havaittu lisäävän riskiä aneuploidialle ja 21-trisomialle. Eräillä kemikaaleilla on havaittu olevan hormonitoimintaa häiritsevä vaikutus, mistä johtuu trisomioiden lisääntynyt riski. (Anontarakis ym. 2020.) Vastasyntyneillä on trisomian 21 yleisyys noin 1/600 (Moilanen 2016a). Arvellaan, että jopa 50–75 % raskauksista, joissa esiintyy 21-trisomiaa, keskeytyy ennen raskauden loppua. Downin oireyhtymän verrattain korkean selviytymisprosentin on ajateltu johtuvan kromosomin 21 pienestä koosta. Kromosomi 21 on pienin kaikista kromosomeista, minkä takia kromosomissa on pienempi määrä geenejä muihinromosomeihin verrattua. (Akhtar & Bokhari 2023.)

Tavallisin Downin oireyhtymän tyypeistä (noin 95 %) on täydellinen trisomia, jolloin kaikki kolme kromosomia esiintyvät erillään (Rintahaka 2021). Harvinaisempi syy Downin oireyhtymään on kromosomin 21 rakenteelliset poikkeavuudet, esimerkiksi translokaatiot (Moilanen 2016a; Rintahaka 2021). Nämä muodot kattavat noin 5 % Downin oireyhtymistä. Tällöin kliinisen kuvan vakavuus riippuu siitä, kuinka paljon kromosomin materiaalia on kriittisellä geenialueella 21q22.3. Alueella sijaitseva geeni DSCR1 on tunnettu sydänvikojen sekä kehitysvammaisuuden aiheuttajana. (Rintahaka 2021.) Downin oireyhtymä voi syntyä myös Robertsonin translokaation tuloksena, usein kromosomien 14 ja 21 välillä (Kusre & Sarma & Nirmolia & Shankarishan 2015). Robertsonin translokaatiossa kahden akrosentrisen kromosomin q-käsivarret fuusioituvat yhteen muodostaen yhden kromosomin (Zhao ym. 2015). Mosaikkimuotoa havaitaan noin yhdellä prosentilla Downin oireyhtymää sairastavista. Mosaikismi tarkoittaa tilaa, jossa vain osassa soluista on ylimääräinen kromosomi. (Moilanen 2016a.)

Downin oireyhtymän oirekuva on laaja. Erityisesti tuki- ja liikuntaelimiin sekä neurologisiin-, sydän- ja verisuonijärjestelmiin liittyvät löydökset ovat yleisiä. Downin oireyhtymä aiheuttaa yleensä lyhytkasvuisuutta, lihasten hypotoniaa, vähentynyttä hermosolutiheyttä, niskanikamien instabiilisuutta, pikkuaivojen hypoplasiaa, älyllistä kehitysvammaisuutta ja synnynnäisiä sydänvikoja. Downin oireyhtymää sairastavilla on suurempi todennäköisyys myös kehittää tiettyjä terveysongelmia, kuten kilpirauhasten vajaatoi-

mintaa, autoimmuunisairauksia, obstruktiivista uniapneaa, epilepsiaa, kuulo- ja näköhäiriöitä, hematologisia häiriöitä (mm. leukemia), toistuvia infektioita, ahdistuneisuushäiriöitä ja varhain alkavaa Alzheimerin tautia. (Antonarakis ym. 2020.)

2.3.2 Edwardsin oireyhtymä

Edwardsin oireyhtymä (18-trisomia) on tila, jossa henkilöllä on yksi ylimääräinen kromosomi 18, eli kolme kromosomia 18 normaalin kahden sijaan. Oireyhtymässä kromosomien lukumäärä on 47. Edwardsin oireyhtymä on Downin oireyhtymän jälkeen yleisin autosomaalinen trisomia. (Balasundaram & Avulakunta 2023.) Edwardsin oireyhtymän yleisyydeksi arvioidaan vastasyntyneillä noin 1/6000. Oireyhtymä johtaa usein keskenmenoon, joten sen esiintyvyys on suurempi alkuraskaudessa. (Moilanen 2016a.) Esiintyvyyteen vaikuttaa maantieteellinen sijainti sekä kyseessä olevan maan raskaudenkeskeytykseen liittyvät lainsäädännöt. Edwardsin oireyhtymän esiintyvyys on lisääntynyt odottavien äitien keskimääräisen iän noustessa. Oireyhtymän esiintyvyys on noin 0,5 %–1 %:n luokkaa äideillä, joiden sikiöillä on todettu kromosomin 18 täydellinen trisomia aikaisemmin. Fenotyypin molekyylikartoitus Edwardsin oireyhtymässä vaikuttaa olevan yhteydessä kolmeen kopioon kahdella kriittisellä alueella; kromosomin 18 pitkässä q-käsivarressa kohdasta 18q12.1 kohtaan 18q21.2 sekä kohdasta 18q22.3 kromosomin 18 q-käsivarren loppuun saakka. (Balasundaram & Avulakunta 2023.)

Täydellinen trisomia 18 on yleisin Edwardsin oireyhtymän tyyppi ja se käsittää noin 94 % kaikista tapauksista. Tässä tyypissä jokainen solu sisältää kolme kopiota kromosomista 18. Ylimääräinen kromosomi on usein peräisin äidiltä ja ylimääräisen kromosomin esiintyvyys johtuu usein nondisjunktiosta meioosin toisessa vähennysjaossa. Noin 5 % 18-trisomioista on mosaiikkimuotoisia. Mosaiikkimuodossa esiintyy kromosomin 18 täydellistä trisomiaa sekä normaalia solulinjaa. Osittainen kromosomin 18-trisomia kattaa vain noin 2 % tapauksista ja on usein toiselta vanhemmalta peritty. Siinä ainoastaan osa kromosomin 18 q-käsivarresta esiintyy kolmena kappaleena. (Balasundaram & Avulakunta 2023.)

Edwardsin oireyhtymään liittyy monia erilaisia oireita. Erilaiset neurologiset- ja kardiovaskulaariset löydökset ovat yleisiä. Kasvojen luustoon ja kasvopiirteisiin liittyviä löydöksiä myös esiintyy usein. Lisäksi ruoansulatusjärjestelmään, keuhkoihin, genitaalialueeseen ja keskushermostoon liittyvät poikkeamat ja epämuodostumat ovat yleisiä. (Balasundaram & Avulakunta 2023.) Edwardsin oireyhtymässä todetaan lähes aina sydänvika ja aivojen poikkeavuuksia esiintyy usein takakuopan ja pikkuaivojen alueella. Suurin osa 18-trisomian omaavista lapsista menehtyy muutaman kuukauden sisällä

syntymästään ja vain 6–10 % saavuttaa yhden vuoden iän. Pidempään eläneitä lapsia tiedetään yksittäisiä, minkä perusteella tiedetään kromosomipoikkeavuuteen liittyvän poikkeuksetta syvä kehitysvammaisuus. (Moilanen 2016a.)

2.3.3 Pataun oireyhtymä

Pataun oireyhtymä (13-trisomia) johtuu yhdestä ylimääräisestä 13 kromosomista. Oireyhtymässä on kromosomista 13 kolme kopiota normaalin kahden sijaan. Oireyhtymässä kromosomien lukumäärä on 47. 13-trisomian yleisyys on noin 1/10 000. (Moilanen 2016a.) Ylimääräinen kromosomi 13 voi sijaita joko kaikissa kehon soluissa, tai vaihtoehtoisesti vain osassa. Pataun oireyhtymän esiintyvyys nousee äidin iän kasvaessa. (Williams & Brady 2022.) 13-trisomian ennuste on huono. Suurin osa sikiöistä kuolee ennen syntymää, ja suurin osa elossa syntyneistä kuolee ennen ensimmäistä ikävuotta. (Goel ym. 2019; Williams & Brady 2022.)

Pataun oireyhtymän oireet ja löydökset vaihtelevat paljon, ja riippuvat 13-trisomian tyypistä. Yleisin tyyppi on täydellinen trisomia, jolloin trisomiaa esiintyy kaikissa soluissa. Ylimääräinen kromosomi voi olla kiinnittyneenä myös toiseen kromosomiin, jolloin kyseessä voi olla Robertsonin translokaatio. (Rintahaka 2022; Williams & Brady 2022.) Mosaikismi on myös mahdollista, jolloin kromosomin muutos koskee vain osaa soluista. Yleisin tyyppi 13-trisomiasta on täydellinen trisomia, joka kattaa noin 90 % tapauksista. Translokaatio, joka voi olla periytyvä, kattaa noin 5 % tapauksista. Mosaikismi kattaa myös noin 5 % tapauksista. (Moilanen 2016a.)

13-trisomiaan liittyviä oireita ja löydöksiä ovat muun muassa holoprosenkefalia eli epäonnistunut etuaivojen jakautuminen. Myös muut aivojen ja pään alueeseen liittyvät tilat, kuten pienipäisyys eli mikrokefalia ja muut päänalueen epämuodostumat, ovat yleisiä. (Rintahaka 2022; Williams & Brady 2022.) Monet sisäelinten poikkeavuudet ja aivokurkaisen puuttuminen tai osittainen puuttuminen ovat yleisiä. Pataun oireyhtymässä esiintyy myös monia spesifisiä kasvopiirteitä, kuten suulakihalkio tai kitalakihalkio, toistaan etäällä olevat silmät ja matala nenä. (Rintahaka 2022.) Myös polydaktylia eli ylimääräinen sormien tai varpaiden esiintyminen on yleistä (Moilanen 2016a).

3 NIPT-tutkimus ja menetelmäperiaate

3.1 Noninvasiivinen sikiöaikainen tutkimus (NIPT)

NIPT-tutkimus eli noninvasiivinen sikiöaikainen tutkimus on raskaana olevan verinäytteestä tehtävä raskaudenaikainen sikiön trisomiatutkimus (HUSLAB 2023). Trisomiassa ihmisellä on kolme kopiota tietyistä kromosomeista normaalin kahden sijaan (Theisen & Shaffer 2010). Vanadis NIPT (Revvity) -tutkimus on seulontatutkimus, ja sen avulla selvitetään sikiön kohonnutta trisomiariskiä kromosomeissa 21, 18 ja 13 (HUSLAB 2023). Vanadis NIPT -tutkimuksesta saadaan selville myös sikiön sukupuoli (Gormus ym. 2021). Mikäli tutkimuksesta saadaan kohonnut trisomiariski, on tulos vielä varmistettava invasiivisellä istukka- tai lapsivesinäytteellä (HUSLAB 2023). Vanadis NIPT -menetelmässä soluvapaata DNA:ta (cfDNA) pystytään eristämään äidin plasmänäytteestä 10. raskausviikolta alkaen. Perinteiseen yhdistelmäseulontaan verrattuna Vanadis NIPT -tutkimuksen trisomiariskin ennuste on osoittautunut hyvin tarkaksi. (Dahl ym. 2018.) Vanadis NIPT-tutkimuksen herkkyys yleisimpien trisomioiden suhteen on 100 % (21-trisomia), 91,4 % (18-trisomia) ja 100 % (13-trisomia) (Revvity 2023a: 11).

NIPT tulee englanninkielisistä sanoista noninvasive prenatal testing, eli kyseessä on sikiöön kajoamaton tutkimus. NIPT-tutkimukseen tarvitaan vain raskaana olevan verinäyte, eikä näytteenotto lisää riskiä sikiön keskenmenolle. (HUSLAB 2023.) Invasiiviseen istukka- ja lapsivesinäytteenottoon liittyy puolestaan aina noin 0,1–1 %:n keskenmenoriski (Likar & Jere & Možina & Verdenik & Tul 2020). Vanadis NIPT -tutkimus voidaan tehdä kymmenenneltä raskausviikolta alkaen. Tällä hetkellä NIPT-tutkimusta tehdään raskaana oleville, jotka ovat saaneet kohonneen trisomiariskin yhdistelmäseulontan tuloksena. (HUSLAB 2023.) Tulevaisuudessa on kuitenkin mahdollisesti tarkoituksena ottaa NIPT-tutkimus laajempaan käyttöön seulontatutkimuksena koko HUS Diagnostiikkakeskuksen alueella.

Vanadis NIPT -tutkimus eroaa muista raskaudenaikaisista sikiön yleisimpien trisomioiden selvittämiseen käytettävistä seulontatutkimuksista menetelmäperiaatteellaan (Revvity 2023a: 4). Vanadis NIPT -tutkimuksessa eristetään äidin verestä soluvapaata DNA:ta (cell free DNA (cfDNA)), joka on osittain istukkaperäistä. Äidin verestä mitattava cfDNA on peräisin sekä äidistä että sikiöstä ja istukasta. (Gormus ym. 2021.) HUS Diagnostiikkakeskuksen alueella käytettävä Vanadis NIPT on yksi harvoista NIPT-menetelmistä, jossa ei käytetä PCR-tekniikka tai sekvensointia tulosten saamiseen (Dahl

ym. 2018). Tutkimus ei havaitse sikiön mahdollisia sukupuolikromosomipoikkeavuuksia, triploidiaa, mosaikismia tai rakenteellisia kromosomipoikkeavuuksia. Tutkimusta ei voida tehdä raskaana oleville, joilla on todettu syöpä, jotka ovat saaneet elinsiirteen tai joilla itsellään on kromosomipoikkeavuus kromosomeissa 13, 18 tai 21. Tutkimus ei myöskään sovellu tapauksiin, joissa toinen sikiöistä on kuollut kaksoisraskauden alussa. (HUSLAB 2023.)

Väärät negatiiviset tulokset NIPT-tutkimuksissa johtuvat usein alhaisesta istukkaperäisen cfDNA:n määrästä, jolloin cfDNA ei sisällä tarpeeksi sikiön DNA:ta. Alhainen istukkaperäisen cfDNA:n määrä voi johtua esimerkiksi äidin liikalihavuudesta, moniraskaudesta, raskauden varhaisesta vaiheesta tai äidin sairaudesta tai hoidosta, joka voi vaikuttaa veressä kiertävän DNA:n laatuun. Raskauden varhaisessa vaiheessa istukkaperäistä cfDNA:ta on äidin veressä hyvin pieni määrä, minkä takia äidin verinäyte otetaan aikaisintaan 10. raskausviikolta lähtien. Äidin paino vaikuttaa negatiivisesti sikiön cfDNA:n määrään, koska hyvin ylipainoisilla raskaana olevilla naisilla rasvakudoksessa esiintyy lisääntynyttä tulehdusta ja apoptoosia, mikä lisää entisestään äidin cfDNA:n vapautumista verenkiertoon. Vääriä negatiivisia tuloksia voi aiheuttaa myös istukan mosaikismi. (Bianchi & Chiu 2018.)

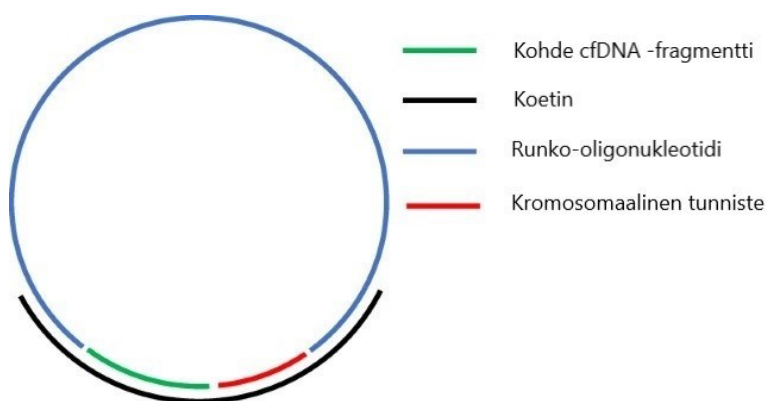
Väärien positiivisten tulosten syitä voivat taas olla esimerkiksi istukan mosaikismi, sikiön mosaikismi, toisen kaksosen kuolema kohdussa, äidin kromosomipoikkeavuudet tai aiempi elin- tai luuydinsiirto miesluovuttajalta. Lisäksi terveydentila tai hoito, joka vaikuttaa kiertävän DNA:n laatuun, esimerkiksi autoimmuunisairaus tai B12-vitamiinin puutos voi aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia. Toisen kaksosen kuolema kohdussa voi aiheuttaa vääriä NIPT-tuloksia, mikä näkyy usein vääränä tuloksena sikiön sukupuolella, menehtyneen kaksosen ollessa sukupuoleltaan mies ja eloonjääneen sikiön ollessa sukupuoleltaan nainen. Tällöin saattaa NIPT-tutkimus valheellisesti osoittaa sikiön olevan sukupuoleltaan mies. Elin- tai luuydinsiirto mieheltä voi myös aiheuttaa vääriä tuloksia sikiön sukupuolella. (Bianchi & Chiu 2018.) Lisäksi äidin kasvaimet ja syövät voivat aiheuttaa vääriä positiivisia NIPT-tuloksia. Monissa raportoiduissa NIPT-tutkimusten tulosten ristiriitaisissa tapauksissa NIPT-tutkimus on paljastanut useita erilaisia kromosomaalisia epätasapainoja, jotka johtuivat äidin kasvaimesta peräisin olevasta cfDNA:sta. (Giosaffatte ym. 2022.) Kaikissa syövässä esiintyy jonkinlaisia somaattisia geenimutaatioita, jotka syöpäsolun hajotessa päätyvät cfDNA:ksi. Mikäli äidin syövän aiheuttamat geenimutaatiot koskevat NIPT-tutkimuksessa tutkittavia kromosomeja 13, 18 ja 21, voi tämä aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia tutkimuksessa. (Pooh ym. 2021.)

3.2 Vanadis NIPT -menetelmäperiaate ja laitteet

Vanadis NIPT (Revvity) koostuu kolmesta eri laitteesta, joilla on jokaisella oma tehtävänsä. Vanadis Extract -laitteella eristetään soluvapaa DNA (cfDNA), Vanadis Core -laite analysoi cfDNA:n, Vanadis View -laite kuvaa ja laskee molekyyliä ja Vanadis Lifecycle -ohjelma on käytössä tulosten raportointiin ja riskisuhteiden laskentaan. (Revvity 2023c: 2.) Vanadis NIPT -menetelmässä ei käytetä ollenkaan PCR-monistusta tai sekvensointia tulosten saamiseen, vaan menetelmä perustuu cfDNA:n analyysiin käyttäen koettimia, joissa on komplementaarinen sekvenssin alue halutun kohde cfDNA:n kiinni saamiseen. Tarkkuutta menetelmään lisää nanofiltteri, johon analyysiin menevät RCP-partikkelit jäävät kiinni, mikä lisää analysoitavien molekyylien määrää ja menetelmän tarkkuutta. (Dahl ym. 2018.)

Vanadis Extract -laite eristää cfDNA:n plasmasta. Extract-laitteeseen laitetaan raskaana olevan verinäyte, josta laite erottelee plasman ja eristää siitä soluvapaata cfDNA:ta. (Vanadis Extract 2022: 24, 26.) Extract-laitteeseen laitetaan analysoitavaksi tarkoitettu ensimmäinen Streck-näyteputki sentrifugoinnin jälkeen (Lappalainen 2024). Sentrifugoinnin avulla voidaan erotella eri tiheyden omaavia partikkeleita toisistaan. Tiheämmät eli raskaammat aineet painuvat putken pohjalle ja kevyemmät aineet jäävät putken pinnalle. (Eppendorf 2024.) Extract-laitteessa Streck-näyteputken plasma siirretään plasmalevylle plasman erotus -ohjelmalla. Tämän jälkeen plasmalevy sentrifugoidaan. Sentrifugoitu plasmalevy asetetaan takaisin Extract-laitteeseen. Laitteeseen lisätään tarvittavat reagenssit ja muut laboratoriotarvikkeet, kuten cfDNA-levy, reaktiolevyt, pipetinkärjet ja eluointiputket. Tämän jälkeen cfDNA-eristysohjelma voidaan aloittaa. (Lappalainen 2024.)

Vanadis Core -laitteelle siirretään Extract-laitteesta saatu cfDNA:ta sisältävä näytelevy, josta laite analysoi soluvapaan DNA:n (Dahl ym. 2018). cfDNA-levy sentrifugoidaan ennen Core-laitteelle siirtämistä. Core-laitteeseen lisätään tarvittavat reagenssit ja laboratoriotarvikkeet, minkä jälkeen voidaan käynnistää Core-analyysiohjelma. (Lappalainen 2024.) Ensimmäisenä Core-laite pilkkoo aikaisemmin eristetyn cfDNA:n kohdealueen fragmenteiksi restriktioentsyymien avulla. Tämän jälkeen cfDNA-fragmentit yhdistetään koettimien kanssa. Jokainen koetin sisältää komplementaarisen sekvenssialueen kohde cfDNA:han. Seos myös sisältää runko-oligonukleotidejä, jotka sisältävät kromosomispesifisen alueen eli kromosomaalisen tunnisteiden. Koettimet ohjaavat kohde cfDNA-fragmenttien sitoutumista eli hybridisaatiota, aiheuttaen kohde cfDNA-fragmenttien yhdistymisen eli ligation runko-oligonukleotideihin. Näin muodostuu yhtenäinen DNA-rengas (kuva 3). (Dahl ym. 2018.)



Kuva 3. Yhtenäinen DNA-renkas, Vanadis NIPT menetelmäperiaate (Dahl ym. 2018). Tekstit suomennettu.

Runko-oligonukleotidien tarkoitus on kromosomispesifisen merkin kantaminen, jonka ansiosta tietyille kromosomille spesifit cfDNA-fragmentit kiinnittyvät niille spesifiseen runkorakenteeseen, mahdollistaen kromosomispesifisen leimaamisen. Koettimen tarkoitus on puolestaan edesauttaa ligaatiota ja hybridisaatiota, ja näin ollen yhtenäisen DNA-renkaan muodostumista. Jotta yhtenäinen DNA-renkas voi muodostua, pitää kohde cfDNA-fragmentin hybridisoitua täydellisesti koettimeen ja pitää ligaation tapahtua täydellisesti 3' ja 5' -päissä runkorakenteeseen yhdistyäkseen. Seuraavassa vaiheessa poistetaan eksonukleaaseilla jäljelle jääneet lineaariset DNA:t sekä yhdistymättömät koettimet. (Dahl ym. 2018.)

Seuraavassa analyysin vaiheessa lisätään aluke, ja muodostuneet DNA-renkaat reagoivat polymeraasin kanssa, jolloin DNA-renkaista muodostuu RCP-replikaatiotuotteita (rolling circle replication products). RCP-replikaatiotuotteet saadaan monistamalla DNA-renkaita noin 1000 kertaa pyörivä rengas amplifikaatiolla eli RCA:lla (rolling-circle amplification). Jokainen cfDNA-fragmentti muodostaa yhden monistetun RCP-partikkelin, joka liuoksessa muuttuu kiinteämmäksi DNA-nipuksi. Seuraavaksi RCP-partikkelit leimataan fluoresoivilla oligonukleotideilla, jotka ovat komplementaarisia RCP-partikkelien kromosomispesifisiin alueisiin. Saman kromosomispesifisen merkin omaavat RCP-partikkelit leimataan samalla fluoresoivalla värillä. Leimauksen jälkeen reaktioseos lisätään 96-nanofiltri kuoppalevyille. Liuos kulkee suodattimen läpi, missä RCP-partikkelit on kiinnitetty suodattimen pinnalle. Tämän jälkeen RCP-partikkelit kiinnitetään filtriin silikonipohjaista puhdistusainetta käyttäen ja RCP-partikkelit puhdistetaan ennen kiinnittämistä. Leimatut RCP-partikkelit kerrostetaan 96-kuoppaiselle nanosuodatinmikrolevyille. Mikrolevyn pohjassa on nanosuodatinkalvo, joka mahdollistaa RCP-partikkelien kiinnittymisen levyn pohjaan. Puskuri ja ei-hybridisoidut fluoroforit pestään kalvon läpi

pois. Seuraavassa vaiheessa talletetut RCP-partikkelit kuvataan nanosuodattimen läpi Vanadis View -kuvantamislaitteella. (Dahl ym. 2018.)

Vanadis View on NIPT-menetelmän kolmas laite. Core-laitteesta saatu View-levy siirretään View-laitteelle ja aloitetaan kuvantamisohjelma. (Lappalainen 2024.) View-laite on molekyylien kuvantamis- ja laskentayksikkö. View-levyllä olevat fluoresoivat molekyylit lasketaan View-laitteella. View-laite kuvaa nanosuodatinlevyn ja kvantifioi kromosomispesifisillä fluoroforeilla merkityt DNA-molekyylit. Näytteen kuvantamisen jälkeen View-laite aloittaa analysoimaan ja prosessoimaan näytteistä ottamia kuvia. (Revvity 2023c: 2.) LifeCycle-ohjelma sekä System Software -ohjelma muodostavat Vanadis NIPT -analyysin viimeisen vaiheen. Tulokset ja laatuparametrit tarkastetaan ja hyväksytään System Software -ohjelmassa, minkä jälkeen tiedot siirretään LifeCycle-ohjelmaan. (Lappalainen 2024.) LifeCycle-ohjelma on tarkoitettu riskienlaskentaa varten. LifeCycle-ohjelma takaa joustavan seulonnan ja se on räätälöity väestön mukaan eli ohjelman avulla riskienlaskenta voidaan optimoida tietyille väestölle sopivaksi. Ohjelmaa voidaan myös käyttää etäyhteytenä, jolloin käyttäjän ei tarvitse olla paikan päällä laboratorioissa. (Revvity 2023b.) Ohjelmaan tulee siirtää potilaiden esitiedot ja saadut tulokset View-laitteelta (Revvity 2023c: 2). LifeCycle-ohjelma tuottaa vastaukset joko z-arvon tai monien eri riskitekijöiden pohjalta, minkä perusteella määritetään, esiintyykö siinä kohonnuttua trisomian riskiä. Z-arvo jakaa näytteet pienen tai korkean riskin luokkiin pelkästään kromosomisuhteen perusteella. Eri riskitekijöiden pohjalta muodostettu vastaus puolestaan perustetaan kromosomisuhteen, äitiin liittyvien tekijöiden, biokemiallisten merkkien ja ultraäänilöydösten perusteella. (Revvity 2023b.) HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorioissa käytetään z-arvoa riskisuhteen laskemiseen.

4 Opinnäytetyön tavoitteet, tarkoitus ja tutkimuskysymykset

Opinnäytetyö tehtiin yhteistyössä HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorion kanssa. Opinnäytetyön tarkoituksena oli tehdä kaksi prosessikuvausta NIPT-tutkimuksesta HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriolle. Prosessikuvaukset tehtiin ennen pilotin alkua sekä pilotin aikana, jolloin saatiin konkreettinen kuva siitä, miten näytemäärien kasvu muutti NIPT-tutkimuksen työvaiheita ja laboratorioprosessia. Opinnäytetyön tavoitteena oli tehdä luotettavat prosessikuvaukset ja havainnollistaa NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessia, työvaiheita ja niiden muuttumista näytemäärien lisääntyessä. Tavoitteena oli myös hahmottaa, kuinka laboratoriohoitajan työ tulee muuttumaan näytemäärien kasvaessa. Prosessikuvausten avulla on mahdollista parantaa

laboratorioprosessin sujuvuutta. Prosessikuvauksia voidaan käyttää apuna perehdytyksessä, työvälineenä henkilökunnalle, laadunhallinnassa, päätöksenteossa sekä mahdollisten kehityskohteiden havaitsemisessa (JHS 2002: 3). Prosessien kuvaamisella voidaan myös tunnistaa keskeisiä vastuita ja resursseja, kuten tarvittavaa työvoimaa ja työtunteja (Martinsuo & Blomqvist 2010: 1).

Opinnäytetyön tutkimuskysymykset ovat:

1. Miten NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessi muuttuu näytemäärien kasvaessa?
2. Miten laboratoriohoitajan työ muuttuu NIPT-tutkimuksessa näytemäärien kasvaessa?

5 Opinnäytetyön toteutus

5.1 Toimintaympäristö

Opinnäytetyön toimintaympäristönä oli HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorio. Kohderyhmänä ja hyödynsaajana oli HUS Diagnostiikkakeskuksen Meilahden genetiikan laboratorio, erityisesti NIPT-tutkimuksen parissa työskentelevät laboratoriohoitajat, sairaalageneetikot ja muu akateeminen henkilökunta. Genetiikan laboratorio koostuu molekyyliogenetiikan ja sytogenetiikan laboratoriosta. Molekyyliogenetiikan laboratoriossa tutkitaan ihmisten perimää, syöpiä, sairauksia, muutoksia ja mutaatioita molekyyligeneettisten menetelmien avulla. Molekyyligeneettiset menetelmät perustuvat DNA:n tai RNA:n eristykseen, monistamiseen ja sekvensoimiseen eri menetelmien avulla. Molekyyliogenetiikassa perimää tutkitaan geeni- ja nukleiinihappotasolla. Sytogenetiikan laboratoriossa tutkitaan sairauksia, syöpiä, perimän muutoksia ja mutaatioita solu- ja kromosomitasolla. Sytogenetiikan menetelmät perustuvat kromosomien tutkimiseen eri menetelmien avulla. NIPT-tutkimus kuuluu sytogenetiikan laboratorion puolelle, sillä NIPT-tutkimuksessa tutkitaan yleisimpiä trisomioita (21, 18 ja 13), eli kromosomipoikkeavuuksia ilman DNA:n monistamista PCR-tekniikalla ja/tai sekvensoinnilla. (Lappalainen 2024.)

Vanadis NIPT-tutkimus otettiin käyttöön HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa toukokuussa 2023. Ennen tätä NIPT-näytteet lähetettiin Turkuun analysoita-

viksi. Vanadis NIPT -tutkimus on siis suhteellisen uusi tutkimus HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa. Tällä hetkellä NIPT-tutkimusta tarjotaan raskaana oleville, jotka ovat saaneet kohonneen trisomiariskin yhdistelmäseulonnasta S-Tr1Seul. Joulukuussa 2023 aloitettiin NIPT-pilotti eli kokeilujakso, jolloin tutkimusta tarjottiin kaikille tutkimukseen soveltuville raskaana oleville HUS Diagnostiikkakeskuksen alueella. Pilotoinnilla kokeillaan tavoiteprosessia rajatuissa ja tuetuissa tai tavoiteprosessin mukaisissa olosuhteissa. Pilotin avulla voidaan prosessista löytää parannustarpeita ja kehityskohteita, jotka voidaan ottaa huomioon ennen prosessin laajamittaista käyttöönottoa. (Martinsuo & Blomqvist 2010: 14.) Vanadis NIPT-tutkimus on mahdollisesti tulossa laajempaan käyttöön tulevaisuudessa HUS Diagnostiikkakeskuksessa.

5.2 Menetelmälliset lähtökohdat

Opinnäytetyö toteutettiin toiminnallisena opinnäytetyönä, ja sen tuotoksena syntyi prosessikuvaukset NIPT-tutkimuksen muuttuvasta laboratorioprosessista HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa. Opinnäytetyössä kerättiin aineistoa haastatteleamalla työntekijöitä, havainnoimalla laboratorioprosessia ja harjoittelemalla näyttöiden analysointia. Haastattelut ja havainnointitulokset kirjoitettiin työpäiväkirjaan. Työpäiväkirjaan kirjattiin myös muistiinpanoja harjoittelun aikana tehdyistä havainnoista. Työpäiväkirjan pohjalta muodostettiin kahdet prosessikuvaukset. Menetelmät valittiin niin, että saatiin mahdollisimman kattava kuva NIPT-laboratorioprosessista ja menetelmät täydensivät toisiaan.

Yksi toiminnallisen opinnäytetyön keskeisempiä piirteitä on, että sen tuloksena syntyy jonkinlainen tuotos, tässä tapauksessa prosessikuvaukset. Toinen keskeinen toiminnallisen opinnäytetyön piirre on, että opinnäytetyöprosessissa on mukana eri toimijoita, sillä tämä on tärkeää työn etenemiselle ja kehitykselle. Vuorovaikutuksellisuus on mukana opinnäytetyöprosessissa jatkuvasti. Opinnäytetyöprosessin yhteistyökumppanit ovat tässä tärkeä tuki, sillä heillä on hyvä käsitys toiminnan alkupisteestä ja teoriatiedosta. On tärkeää, että opinnäytetyön eri vaiheissa opinnäytetyön tuloksena syntyvää tuotosta arvioidaan kriittisesti ja monipuolisesti. (Salonen 2013: 5–6.)

NIPT-tutkimuksen parissa työskentelevien laboratoriohoitajien haastatteluiden tarkoituksena oli tuoda esiin työhön liittyviä näkökulmia ja laboratorioprosessin kulkua. Haastatteluiden avulla oli mahdollista syventää ymmärrystä NIPT-laboratorioprosessista sekä selventää epäselväksi jääneitä asioita (Ojasalo & Moilanen & Ritalahti 2015: 106). Opinnäytetyössä käytettiin avointa- ja puolistrukturoitua haastattelua eli teemahaastattelua. Avoimessa haastattelussa ei ole valmiita kysymyksiä ja teemahaastattelussa on

mietitty valmiit teemat ja osittain valmiit kysymykset haastateltaville. (Saaranen-Kauppi-
nen & Puusniekka 2006a; Vilkka 2021: 220.)

Avoimeen haastatteluun ja teemahaastatteluun päädyttiin miettimällä, millaista tietoa halutaan kerätä. Opinnäytetyön aihepiiri oli hyvin rajattu, minkä takia koettiin avoimen-
ja teemahaastattelun sopivan parhaiten menetelmiksi. Avoimessa haastattelussa aihe-
piiristä keskustellaan haastateltavan kanssa useita kertoja ja hän voi puhua aiheesta
vapaasti eri näkökulmista. Lisäksi haastattelija voi syventää aihetta esittämällä lisäky-
symyksiä haastateltavan vastausten ja kuvausten perusteella sekä suunnata tiedon-
hankintaa olennaiseen suuntaan. Teemahaastattelussa tutkimusongelmasta poimitaan
keskeiset aiheet tai teemat, joita haastatteluissa käsitellään ja haastateltava voi antaa
oman kuvauksensa niistä. (Vilkka 2021: 220, 225–227; Puusa 2020: 238–240.) Struk-
turoidun lomakekyselyn koettiin rajaavan liikaa haastattelukysymyksiä. Haastattelut
ovat kontekstuaalisia haastatteluja eli haastattelut tapahtuvat toimintaympäristössä. Ai-
dossa toimintaympäristössä tehtävät haastattelut valittiin, sillä usein asioita on hel-
pompia kuvailla, selittää ja muistaa niiden äärellä ollessa. (Ojasalo ym. 2015: 106.)

Havainnointi on hyödyllinen ja suositeltava tapa kerätä tietoa, sillä perusteellista ja hyö-
dyllistä tietoa saa paremmin menemällä itse paikan päälle tarkkailemaan työprosessia
ja työnkulkua. Havainnoinnin avulla saa helposti tietoa ihmisten käyttäytymisestä ja ta-
pahtumista toimintaympäristössä. (Ojasalo ym. 2015: 114; Paalumäki & Vähämäki
2020: 304–306.) Havainnoinnin avulla saadaan välitöntä ja suoraa tietoa. Havain-
noidessa tutkitaan todellista tapahtumaa, josta voidaan saada monipuolista tietoa.
(Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2017: 123.) Opinnäytetyössä käytettävä havain-
nointi on systemaattista tarkkailua, eikä satunnaista havainnointia (Ojasalo ym. 2015:
114). Systemaattinen havainnointi perustuu ennalta laadittuihin luokitteluteemoihin, jol-
loin havainnot pyritään keräämään systemaattisesti ja tarkasti (Kankkunen & Vehviläi-
nen-Julkunen 2017: 122). Havainnointi auttoi varsinkin toteutuksen alussa NIPT-tutki-
muksen laboratorioprosessin kokonaiskuvan saamisessa.

Havainnointia suoritettiin sekä osallistuvana että ei-osallistuvana. Välillä laboratoriopro-
sessia havainnoitiin ulkopuolisina tarkkailijoina ja välillä aktiivisina osallistujina, eli osal-
listuttiin aktiivisesti laboratorioprosessin eri vaiheisiin (Ojasalo ym. 2015: 116). Toteu-
tuksen alussa seurattiin työprosessia laboratoriohoitajan tekemänä, kun taas myöhem-
min osallistuttiin havainnointiin NIPT-työpisteellä työskennellessä. Harjoittelun avulla oli
tarkoitus syventää ymmärrystä NIPT-laboratorioprosessista. Harjoittelun tuoman rutii-
nin avulla oli tarkoitus varmistaa laboratorioprosessin piirtyminen muistiin. Työpäivä-

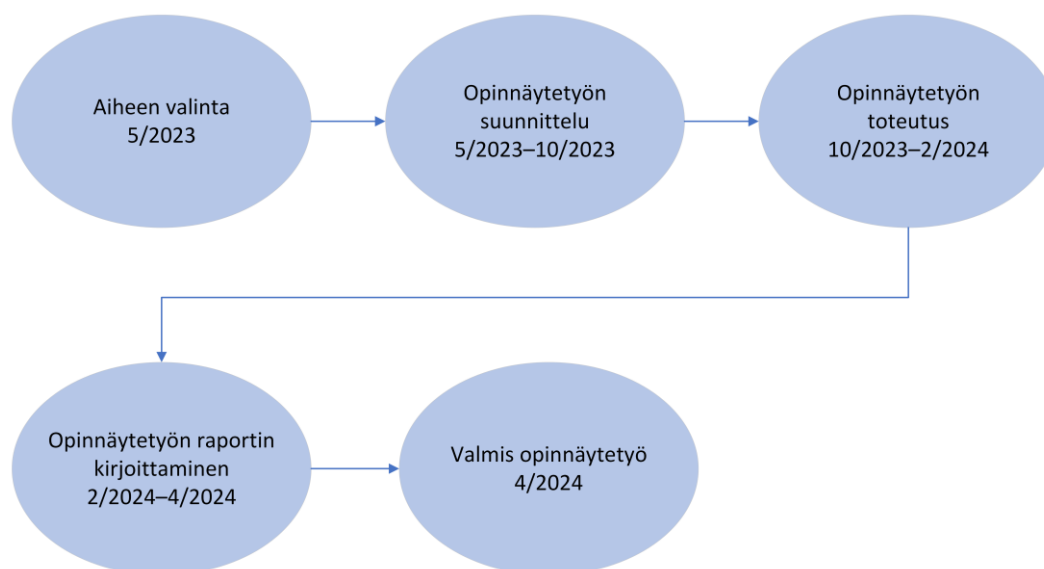
kirja puolestaan auttoi jäsenitelemään ajatuksia ja muistamaan yksityiskohtia (Saaranen-Kauppinen & Puusniekka 2006b). Työpäiväkirjan avulla oli myös mahdollista selvittää mahdollisia ristiriitaisuuksia.

Ehdotus prosessikuvausten tekemisestä tuli HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriolta. Tarvetta prosessikuvausten tekemiselle oli, sillä NIPT-tutkimus oli otettu vasta hiljattain käyttöön genetiikan laboratoriossa. NIPT-tutkimuksesta oli myös alkanut pilotti eli kokeilujakso, josta haluttiin myös prosessikuvaus. Ensimmäinen prosessikuvaus kuvaa NIPT-tutkimuksen laboratoriossa, kun näytteitä oli 10–20 viikossa. Toinen prosessikuvaus kuvaa tilannetta pilotin aikana, jossa näytteitä oli 100–200 viikossa. Vertaamalla näitä kahta prosessikuvausta, saatiin tietoa työvaiheiden muutoksista. Prosessikuvauksia voidaan käyttää esimerkiksi perehdytyksessä ja työohjeissa. Vanadis NIPT -menetelmä on CE-IVD merkitty, eli laitteella on vaatimustenmukaisuusmerkintä in-vitro diagnostiikassa (Vanadis Extract 2022). Tämä tarkoittaa, että prosessi täytyy toteuttaa ohjeiden mukaan. Näytemäärien kasvaessa tulee prosessiin kuitenkin väistämättä joitain muutoksia. Vanadis NIPT -menetelmä on tarkoitettu suurille näytemäärille, ja osa tällä hetkellä käytetyistä työvaiheista poistuu näytemäärien kasvaessa. Esimerkiksi tällä hetkellä näytesarjat joudutaan analysoimaan ylimääräisten täytenäytteiden kanssa, sillä sarjat ovat muuten liian pieniä analysoitaviksi. Tämä vaihe tulee kuitenkin poistumaan näytemäärien kasvun myötä. NIPT-tutkimus on myös mahdollisesti tulossa laajempaan käyttöön HUS Diagnostiikkakeskuksessa tulevaisuudessa, minkä vuoksi myös prosessikuvaus NIPT-pilotista saattaa tulla ajankohtaiseksi tulevaisuudessa.

Prosessien mallintamisella on monia tärkeitä tavoitteita. Usein näiden tavoitteiden lähtökohdat liittyvät esimerkiksi kustannusmäärien hillitsemiseen, ongelmatilanteiden hahmottamiseen sekä toiminnan parantamiseen. Prosessikuvaukset auttavat jäsenitelemään kokonaisuuksia sekä löytämään kehittämistarpeita suunnitelmassa. Prosessikuvauksia käytetään muun muassa perehdytyksessä, tietojärjestelmien kehitystehtävissä, työnjaon selvittämisessä, ongelmatilanteiden, resurssien ja vastuusasioiden hahmottamisessa sekä erilaisissa koulutustarkoituksissa. Prosessikuvaukset voivat toimia työvälineenä monille eri organisaation tahoille. Prosessikaavio on menetelmä, jolla voidaan kuvata prosessiin liittyviä kohtia graafisessa muodossa. Prosessikaavio auttaa hahmottamaan asioiden välisiä yhteyksiä, riippuvuuksia ja järjestystä. (JHS 152 2002: 3.)

5.3 Toiminnan eteneminen ja työskentelyn kuvaus

Opinnäytetyöprosessi oli noin vuoden mittainen ja alkoi aiheen valinnalla toukokuussa 2023. Ehdotus aiheesta saatiin HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriolta. Suunnitelmavaihe alkoi heti aiheen valinnan jälkeen ja kesti lokakuuhun 2023 saakka. Lokakuussa 2023 pidettiin opinnäytetyön suunnitelmavaiheen seminaarit, joissa esiteltiin opinnäytetöiden suunnitelmat. Toteutusvaihe kesti lokakuusta 2023 helmikuuhun 2024. Raportointivaihe alkoi helmikuussa 2024 ja loppui huhtikuussa. Huhtikuussa 2024 pidettiin opinnäytetyön raportointivaiheen seminaarit, joissa lähes valmiit opinnäytetyöt esiteltiin. Myöhemmin huhtikuussa palautettiin valmis opinnäytetyö (kuvio 1).

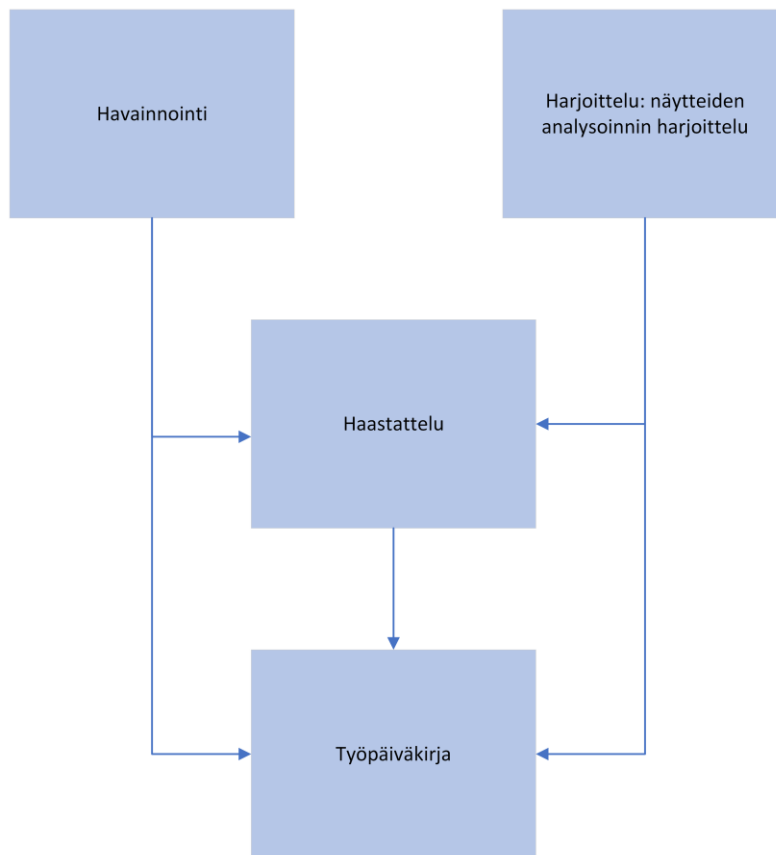


Kuvio 1. Opinnäytetyön eteneminen.

5.3.1 Aineiston keruu

Opinnäytetyön aineistoa kerättiin HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa haastattelemalla NIPT-tutkimuksen parissa työskentelevää viittä laboratoriohoitajaa, harjoittelemalla NIPT-näytteiden analysointia ja havainnoimalla NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessia ja sen muutoksia. Havainnoinnin, haastattelujen ja harjoittelun pohjalta kirjoitettiin työpäiväkirjaa (kuvio 2). Työpäiväkirjaan dokumentoitiin laboratorioprosessin etenemistä prosessikuvausten laatimista varten. Työpäiväkirjan kirjoittamisessa hyödynnettiin taulukossa 1 kuvattuja teemoja, jotka muodostettiin NIPT-laboratorioprosessin alustavan havainnoinnin perusteella. Työpäiväkirjaan dokumentoitiin tietoa

ennalta kuvattujen teemojen alle. Havainnoinnin, harjoittelun ja haastattelun pohjalta saatuja tietoja dokumentoitiin samaan työpäiväkirjaan.



Kuvio 2. Aineiston keruumenetelmät.

Opinnäytetyön toteutuksen alussa keskityttiin pitkälti vain havainnointiin ja myöhemmin siirryttiin NIPT-tutkimuksen analysoinnin harjoitteluun, jonka aikana havainnointia jatkettiin. Opinnäytetyössä havainnoitiin kaikkia laboratoriohoitajien tekemiä työvaiheita, eli laboratoriosprosessi alkoi näytteen saapumisesta laboratorioon ja loppui tulosten saamiseen. Kuitenkin sairaalageneetikko tarkastaa ja lausuu tulokset sekä lähettää vastaukset eteenpäin lähettävään yksikköön. Havainnoinnin kesto vaihteli päivän mukaan, sillä NIPT-tutkimuksessa oli käytössä kolme eri laitetta, joiden työvaiheet olivat eri pituisia. Havainnointi jatkui koko työpäivän. Haastatteluja käytettiin havainnoinnin ja harjoittelun tukena ja niiden avulla pyrittiin selventämään epäselviksi jääneitä asioita. Haastatteluissa NIPT-tutkimuksen parissa työskenteleville laboratoriohoitajille esitettiin vain työvaiheisiin liittyviä kysymyksiä. Haastateltaville annettiin tiedote tutkimuksesta (liite 3), ja heiltä pyydettiin suostumus sekä allekirjoitukset opinnäytetyön suostumuslomakkeeseen (liite 4). Mitään muita henkilötietoja haastateltavista ei kerätty.

Muistiinpanoja kerättiin työpäiväkirjaan taulukossa 1 olevien teemojen alle. Esimerkiksi työpäiväkirjaan on Extract-laite yläotsikon alle kirjoitettu plasman erotus 1. Streck-putkista, jonka alle on kirjoitettu tähän liittyviä työvaiheita, kuten ”näytettä sentrifugoidaan 30 minuuttia RCF-arvolla 1300 x g”. Taulukkoon 1 kirjatulla teemoilla on yhteys opinnäytetyön tutkimuskysymyksiin, sillä teemat kuvaavat NIPT-laboratorioprosessin vaiheita. Yhdessä havainnoinnin, harjoittelun ja haastattelujen avulla kerättiin kattavasti tietoa NIPT-laboratorioprosessista ja sen vaiheista. Muistiinpanoja kirjoitettiin työpäiväkirjaan manuaalisesti, eikä haastatteluaineistoa talletettu muulla tavalla. Työpäiväkirjaa säilytettiin tutkimuksen aikana opinnäytetyöntekijöiden kotona lukitussa kaapissa ja materiaali hävitetään silppurin avulla opinnäytetyön valmistuttua.

Taulukko 1. Alustavat NIPT-laboratorioprosessin vaiheet.

	NIPT-laboratorioprosessin alustavat vaiheet ennen pilottia
1.	Näyte saapuu laboratorioon: 1. Näytteen sisäänkirjaus. 2. Työlistan haku/luominen.
2.	Täytenäytteet: Täytenäytteiden haku ja sulatus.
3.	Extract-laite: 1. Varaputkista eli 2. Streck-putkista varastoputket. 2. Plasman erotus analysoitavaksi meneville 1. Streck-putkille. 3. cfDNA-eristyksen aloitus (tarvikkeet, reagenssit, näytteet ja täytenäytteet). 4. Laitteen purku.
4.	Core-laite: 1. Laitteen valmistelu (reagenssit, kontrollit, tarvikkeet). 2. cfDNA-levy eli näytelevy laitteelle. 3. Laitteen purku.
5.	View-laite: Core-laitteelta siirretään View-näytelevy suoraan View-laitteelle.
6.	Tulosten siirto LifeCycle-ohjelmaan: Sairaalageneetikko tarkastaa tulokset, siirtää ne LifeCycle-ohjelmaan, suorittaa riskilaskennan ja lähettää vastaukset eteenpäin lähettävälle yksikölle.

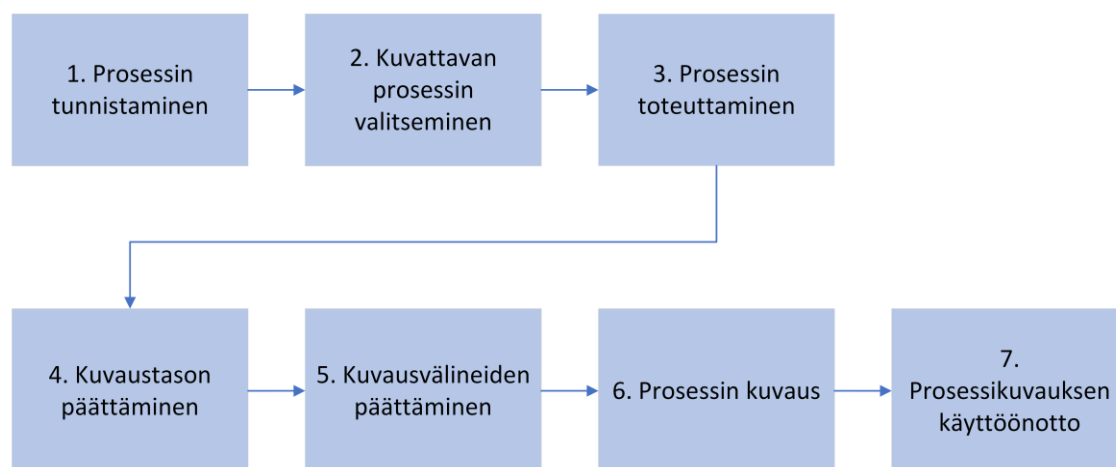
Opinnäytetyön toteutuksessa tehtiin NIPT-tutkimusta alussa yhdessä laboratoriohoitajien kanssa ja myöhemmin myös itsenäisesti. Haastattelut, havainnoinnit ja harjoittelut tapahtuivat NIPT-tutkimusta tekevien laboratoriohoitajien työajalla, joten tämä ei edellyttänyt ylimääräistä aikaa työntekijöiltä. Toteutuksen aikana molemmat opinnäytetyöntekijät olivat paikalla laboratoriossa samanaikaisesti. Toteutuksen aikana laboratoriossa oltiin paikan päällä yhteensä noin kuusi työviikkoa, jonka aikana päivien pituudet vaihtelivat kahdesta tunnista kahdeksaan tuntiin. Työnjakoa vaihdeltiin, mikä mahdollisti dokumentoinnin työpäiväkirjaan. Työtehtäviä jaettiin tasaisesti, jotta molemmille kertyisi yhtä paljon kokemusta laboratorioprosessin eri vaiheista.

5.3.2 Aineiston analysointimenetelmät

Työpäiväkirjaan kerättyä aineistoa analysoitiin laboratorioprosessiin liittyvien teemojen perusteella. Aineistoa käytiin yhdessä läpi ja etsittiin eroavaisuuksia ja yhteneväisyyksiä. Tarkoituksena oli käydä eri teemojen alla olevia NIPT-laboratorioprosessin vaiheita yhdessä läpi. Materiaalia suodatettiin etsimällä muistiinpanoista laboratorioprosessin pääpiirteitä, joista rakennettiin prosessikaaviot ja -kuvaukset. Prosessin kuvaamisen eteneminen esitetään kuviossa 3. Prosessikuvausten tekeminen aloitettiin miettimällä, miksi prosessikuvaus halutaan tehdä. Tämä auttoi prosessikuvauksen kuvaustason määrittämisessä. Prosessin kuvaustaso kertoo, kuinka yksityiskohtaisesti prosessia halutaan kuvata (Virtanen & Wennberg 2005: 123). Prosessikuvauksen tarkoituksena oli kuvata NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessia, erityisesti laboratoriohoitajan näkökulmasta. Ensin tehtiin prosessikuvaus ennen pilotin alkamista ja seuraavaksi prosessikuvaus pilotin ajalta. Prosessin kuvaaminen aloitettiin prosessikaavion tekemisellä, jonka jälkeen tehtiin prosessikuvauksen tekstiosa. Opinnäytetyön tuotokset tehtiin luomalla prosessikaaviot Microsoft Visio -ohjelman avulla, ja prosessikuvausten tekstiosa kirjoitettiin Microsoft Word -ohjelmalla.

Prosessikuvauksen kuvaustason määrittämisen jälkeen siirryttiin tekemään prosessikaaviota. Prosessikaaviota tehdessä seuraavaksi määriteltiin prosessissa olevat tekijät ja toimijat omalle radalleen sekä prosessin alku ja loppu. Radalla tarkoitetaan tapaa ilmaista eri prosessin rooleja tai toimijoita. Jokainen toimijoista tulee eri radalle, ja samalle radalle sijoitetut tehtävät kuuluvat kyseiselle toimijalle. (Virtanen & Wennberg 2005: 125.) Toimijat ja tekijät rajattiin miettimällä kuvattavan laboratorioprosessin alitus- ja lopetuskohtaa ja näiden välissä olevia toimijoita. Prosessikaavio alkoi näytteen saapumisesta laboratorioon ja loppui tuloksen vastaanamiseen. Toimijoihin ei esimerkiksi laskettu raskaana olevaa potilasta eikä näytteenottoa, sillä tämä jäi halutun kuvaustason ulkopuolelle.

Laboratorioprosessin toimijoiden jälkeen valittiin laboratorioprosessin ydinprosessit. Ydinprosesseilla tarkoitetaan ydintehtäviä organisaatiossa (Virtanen & Wennberg 2005: 118). Ydinprosessit saatiin tarkastelemalla työpäiväkirjaa ja suodattamalla muistiinpanoista laboratorioprosessin ydinprosessit. Ydinprosesseiksi päätyivät laboratorioprosessin merkittävimmät vaiheet, joiden alle muiden työvaiheiden koettiin sopivan hyvin tukiprosesseiksi. Ydinprosesseja oli aluksi prosessikaaviossa paljon, mutta niitä karsittiin laboratorioprosessin kulun ja vaiheiden hahmottuessa. Seuraavaksi kirjoitettiin lisää vaiheita ydinprosessien tukiprosesseiksi. Tukiprosesseilla tarkoitetaan ydinprosessien tukena olevia prosessin vaiheita, jotka ovat tärkeitä toiminnan onnistumiseksi (Virtanen & Wennberg 2005: 118). Tukiprosesseja oli kaaviossa aluksi enemmän, mutta myös niitä karsittiin pois. Tukiprosessit valittiin prosessikaavioon miettimällä ydinprosessien ulkopuolelle jääviä tärkeimpiä vaiheita NIPT-laboratorioprosessissa. Lisäksi prosessikaavioista haluttiin selkeät ja yksinkertaiset, mikä rajasi prosessikaavioon mahtuvien tukiprosessien määrää. Taulukon 1 teemoista lähes kaikki tulivat osaksi prosessikaaviota. Prosessikaavioon valittiin vain tärkeimmät prosessin kohdat, jotta kaavio pysyisi helppolukuisena ja sitä voi helposti muokata tulevaisuudessa.



Kuvio 3. Prosessin kuvaamisen eteneminen yksinkertaistettuna (JHS 2002: 4 mukaillen).

Prosessikaavio etenee numeroiden kasvaessa ja pääosin vasemmalta oikealle siirryttäessä. Monien eri toimijoiden ja vaiheiden vuoksi eivät kaikki kohdat ole kuitenkaan täysin aikajärjestyksessä vasemmalta oikealle mentäessä. Kaavio haluttiin pitää selkeänä, joten muutamassa kohdassa aikajärjestyksestä päädyttiin poikkeamaan. Prosessikaavion kohtia avattiin tarkemmin prosessikuvausten tekstiosioissa, joissa pyrittiin avaamaan tärkeimmät kohdat laboratorioprosessista. Kaikki pienet tukiprosessit eivät mahtuneet kaavioon, mutta ne mainittiin prosessikuvauksen tekstiosiossa asianmukaisten

kohtien alla. Esimerkiksi täytenäytteiden sulatus ja prosessointi ei ole pilottia edeltävässä prosessikaaviossa, mutta löytyy prosessikuvauksesta.

Prosessikaavion laatimisen jälkeen luotiin prosessikuvauksen tekstiosa. Prosessikuvauksen tekstiosan kirjoittaminen aloitettiin prosessikaavion ensimmäisestä kohdasta ja edettiin kronologisesti eteenpäin. Ensin kirjoitettiin ydin- ja tukiprosessit prosessikaavion mukaan. Kohdat pyrittiin selittämään auki mahdollisimman yksinkertaisesti. Prosessikuvauksen laatimisessa hyödynnettiin työpäiväkirjaan kirjoitettuja laboratorioprosessin vaiheita. Prosessikaavion ydin- ja tukiprosessien kirjoittamisen jälkeen pohdittiin muita kuvaukseen tulevia kohtia. Kaikki tukiprosessit ja pienet yksityiskohdat eivät mahtuneet prosessikaavioon, koska kaavio pyrittiin pitämään helppolukuisena ja selkeänä. Työpäiväkirjasta suodatettiin prosessikuvauksen tekstiosaan laboratorioprosessin kannalta lisää tärkeitä ja oleellisia vaiheita, jotka eivät mahtuneet prosessikaavioon. Tästä kysyttiin neuvoa työelämäkumppaneilta. Prosessikuvausten tekstiosiin lisättiin kohtia, joista välittyisi prosessikuvausten erot ennen pilottia ja pilotin aikana.

Laboratorioprosessia, prosessikuvausta ja -kaaviota sekä työpäiväkirjan sisältöä koskevat erimielisyydet käytiin yhdessä läpi ja kohdista keskusteltiin yhdessä työelämäohjaajien kanssa. Prosessikuvausta ja -kaavioita tehdessä palautetta kysyttiin jatkuvasti. Muokkauksia pohdittiin yhdessä työelämäkumppanien kanssa. Lisäksi lähes valmiit prosessikuvaukset lähetettiin NIPT-työpisteellä työskenteleville laboratoriohoitajille viimeisiä palautteita ja kommentteja varten. Prosessikuvaus on tehty HUS Diagnostiikkakeskuksen prosessikuvausmallin mukaan. Prosessikaavio tehtiin Microsoft Visio -ohjelmalla, jossa eri merkityksen omaavat asiat kuvataan eri symboleilla. Kaaviossa kuvataan eri toimijoita omilla radoillaan. Prosessikuvauksen tekstiosaan haluttiin laboratorioprosessin kannalta oleelliset vaiheet.

6 Tulokset

Opinnäytetyön tulosluku rakentuu kolmesta alaluvusta, joista ensimmäisessä kuvataan NIPT-laboratorioprosessit ennen pilottia ja pilotin aikana. Seuraavissa alaluvuissa vastataan opinnäytetyön tutkimuskysymyksiin, miten NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessi muuttui näytemäärien kasvaessa ja miten laboratoriohoitajan työ muuttui näytemäärien kasvaessa. Opinnäytetyön tutkimuskysymyksiin pystyttiin vastaamaan tarkastelemalla opinnäytetyön tuotoksina syntyneitä prosessikuvauksia. Prosessikuvauksia vertaamalla ja tarkastelemalla pystyttiin huomaamaan erot laboratorioprosessissa näytemäärien lisääntyessä. Prosessikuvaukset löytyvät opinnäytetyön lopusta liitteistä 1 ja 2.

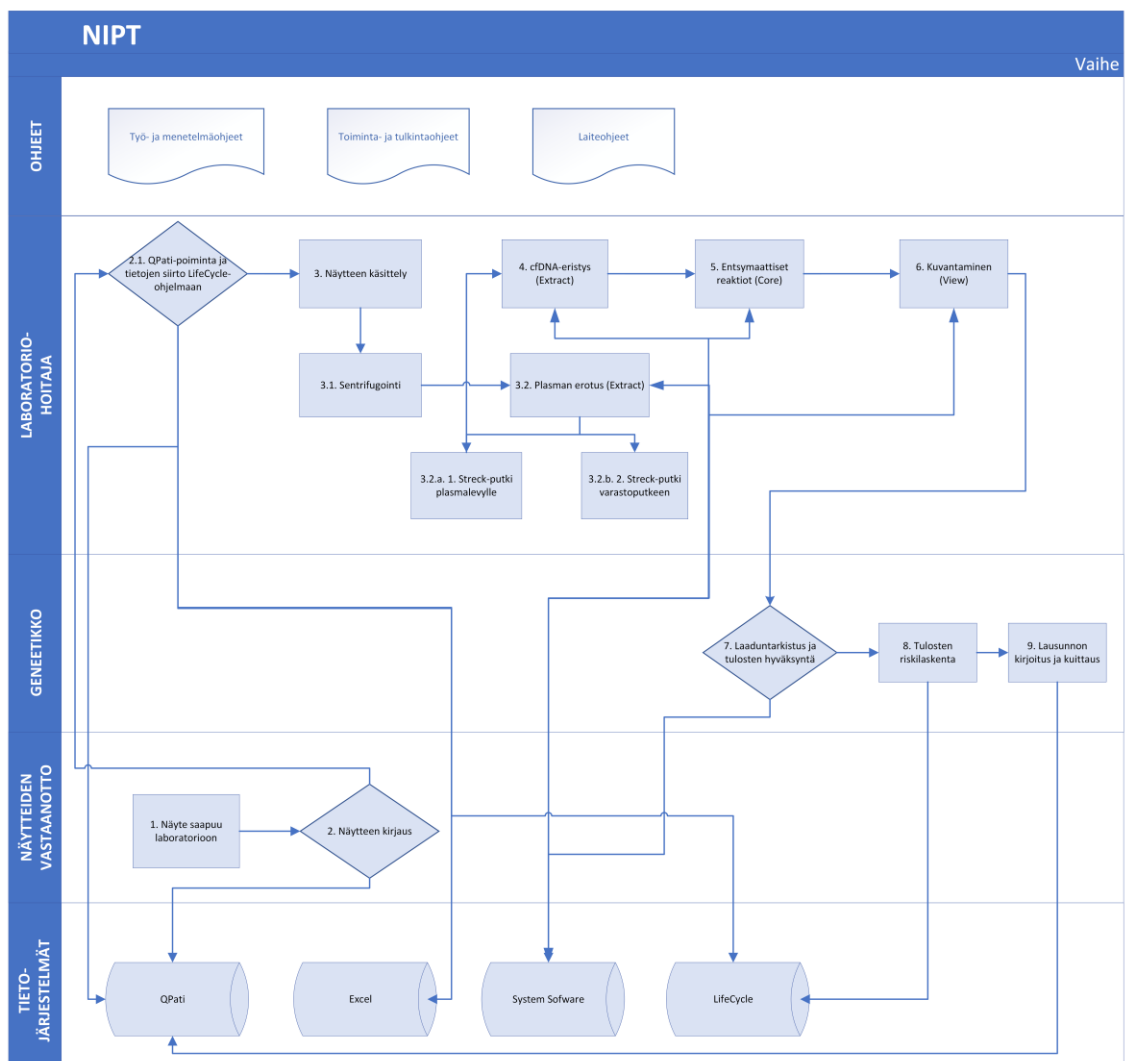
6.1 NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessit

Ensimmäinen prosessikaavio (kuvio 4) esittää NIPT-laboratorioprosessia ennen pilotin alkamista. Laboratorioprosessi alkoi näytteen saapumisesta laboratorioon, jolloin näyte kirjattiin sisään ja sille tulostettiin paperinen lähete. Näytteen kirjaus tapahtui näytteiden vastaanotossa, minkä jälkeen alkoi laboratoriohoitajan osuus NIPT-laboratorioprosessista. Näytteen sisäänkirjauksen jälkeen tehtiin QPati-poiminta ja näytteiden tietojen siirto Excel-ohjelman kautta LifeCycle-ohjelmaan. QPati-poiminnan ja tietojen siirron yhteydessä tulostettiin myös viivakoodit toisille 2. Streck-putkille, varastoputkille sekä täytenäytteille päivän ohjelman mukaan. Täytenäytteillä tarkoitetaan vanhoja varastoituja plasmanäytteitä, joita käytetään näytesarjojen täydentämiseen. Vanadis NIPT -tutkimus on tarkoitettu suurten näytemäärien analysointiin, minkä vuoksi täytenäytteet ovat pakollisia näytesarjojen analysoinnissa näytemäärien ollessa pieniä. Uudet viivakoodit oli tulostettava 2. Streck-putkille, sillä niissä on identtinen viivakoodi 1. Streck-putken kanssa ja Extract-laite ei hyväksy samaa viivakoodia toiseen kertaan.

Seuraavaksi aloitettiin näytteiden käsittely, jolloin Streck-putket laitettiin sentrifugiin. Analysoitavien 1. Streck-putkien ollessa sentrifugissa laitettiin myös pakkasessa olevat täytenäytteet lämpöhauteeseen sulamaan. Sentrifugoinnin jälkeen näytteet laitettiin Extract-laitteelle plasman erotus -ohjelmaan, jolloin Extract-laite siirsi plasman Streck-putkista plasmalevyille. Plasman erotuksesta saadut plasmalevyt siirrettiin sentrifugoinnin jälkeen joko cfDNA-eristykseen (1. Streck-putki) tai varastoputken valmistukseen (2. Streck-putki) riippuen päivästä. Valmiit varastoputket kirjattiin Excel-tiedostoon ja laitettiin -80°C pakkaseen. cfDNA-eristykseen laitettiin potilasnäytteet sisältävien plasmalevyjen lisäksi täytenäytteet varastoputkissa. Täytenäytteet myös sentrifugoitiin ennen eristysohjelman käynnistämistä. cfDNA-eristyksen valmistuttua sentrifugoitiin cfDNA-levy ja aloitettiin Core-näytesarja. Core-sarjan valmistuttua käynnistettiin View-laite. View-laitteelta tulokset siirtyivät System Software -ohjelmaan, jossa tulokset ja laatuparametrit tarkastettiin. System Software -ohjelmasta tulokset siirrettiin LifeCycle-ohjelmaan, jossa tapahtui trisomiariskin laskeminen. Viimeisenä kirjoitettiin lausunto ja kuitattiin näyte QPati-ohjelmassa. Laaduntarkastuksen ja tulosten tarkastamisen ja lausumisen teki sairaalageneetikko.

NIPT-tutkimuksen cfDNA-eristystä Extract-laitteella aloitettiin aina maanantaisin ja perjantaisin. Maanantain Extract-eristysohjelmaan tuli 12 näytettä, johon sisältyi potilasnäytteet ja vajaan sarjan täyttämiseen tarkoitettuja täytenäytteitä. Perjantaisin Extract-eristysohjelmaan tuli 28 näytettä, johon myös sisältyi potilas- ja täytenäytteitä. Extract-

eristysohjelmat koostuivat siis kaikista saapuneista potilasnäytteistä, jonka jälkeen näytesarjaa täydennettiin täytenäytteillä. Core-laitteelle menevä ehdoton minimi näytemäärä on 36 näytettä, jolloin kaikkien näytteiden tulisi läpäistä laatuparametrit. Tämän vuoksi Extract-eristysohjelmia tehtiin kahtena päivänä viikossa 12:n ja 28:n näytteen sarjoina. Erityksestä valmistunut cfDNA-levy säilyi 100 tuntia jääkaapissa, minkä vuoksi Core-laitteen ohjelma oli käynnistettävä 100 tunnin sisällä ensimmäisen cfDNA-levyn valmistumisesta. Maanantaisin Extract-eristyssarjan valmistuttua käynnistettiin Core-laite, johon laitettiin maanantain ja perjantain Extract-eristyssarjoista saadut cfDNA-levyt. Perjantain näytesarjan varastoputket tehtiin perjantaina ennen Extract-eristyssarjan aloittamista. Maanantain näytesarjan varastoputket tehtiin tiistaina, jolloin ohjelmassa oli myös View-laitteella kuvantaminen.



Kuvio 4. NIPT-tutkimuksen prosessikaavio ennen pilottia.

Toinen prosessikaavio (kuvio 5) esittää NIPT-laboratorioprosessia pilotin aikana. Ennen pilottia ja pilotin aikana prosessikaaviot eivät eroa toisistaan. Prosessikaaviot pysyivät samanlaisina, sillä kaaviossa olevat laboratorioprosessin ydin- ja tukiprosessit pysyivät samoina, vaikka prosessien sisällä tapahtui muutoksia näytemäärien kasvaessa. Prosessikuvausten tekstiosat (liite 1 ja 2) kuitenkin eroavat toisistaan. Laboratorioprosessi pilotin aikana alkoi näytteen saapumisesta laboratorioon, jolloin näyte kirjattiin QPati-ohjelmaan ja näytteelle tulostettiin paperinen lähete. Pilotin aikana rutiininäytteet ja pilottinäytteet saivat erilaisen näytetunnisteen, minkä avulla ne eroteltiin toisistaan putkien ja läheteiden osalta. Näytteen kirjaus tapahtui näytteiden vastaanotossa, minkä jälkeen alkoi laboratoriohoitajan osuus NIPT-laboratorioprosessista. Ensin aloitettiin Extract-sarjan suunnittelu ja sarjaan meneville näytteille suoritettiin QPati-poiminta ja QPati-ohjelmasta poimittu tiedosto siirrettiin Excel-ohjelman kautta LifeCycle-ohjelmaan. Extract-sarjaan priorisoitiin näytteitä näytteenottopäivän ja rutiinimerkinnän mukaan. QPati-poiminta ja tietojen siirto LifeCycle-ohjelmaan tehtiin aina ennen näyteputkien sentrifugointia. 1.- ja 2. Streck-putkille tuli tehdä erilliset poiminnat, riippuen siitä, jos seuraavaan sarjaan oli tullut uusia näytteitä, joille ei vielä ollut suoritettu QPati-poimintaa. 2. Streck-putkille ja niiden varastoputkille tulostettiin erilliset viivakoodit QPati-poiminnan yhteydessä, sillä Extract-laite ei hyväksy samaa viivakoodia toiseen kertaan.

Pilotin aikana viikko- ja päiväkohtainen ohjelma vaihteli, jolloin cfDNA-eristyssarjoja saatettiin tehdä ennen tai jälkeen varastoputkien valmistuksen. cfDNA-eristyssarjoja aloitettiin aina, kun näytteitä oli tullut tarpeeksi. Muita sarjoja (Core ja View) tehtiin cfDNA-eristyksen pohjalta, eli cfDNA-sarjat suunniteltiin ja muut sarjat määräytyivät tämän mukaan. QPati-poiminnan jälkeen näytteet käsiteltiin, eli 1.- tai 2. Streck-näyteputket sentrifugoitiin ja laitettiin Extract-laitteelle plasman erotukseen. Plasman erottelusta saadut plasmalevyt siirrettiin sentrifugoinnin jälkeen joko cfDNA-eristykseen (1. Streck-putki) tai varastoputken valmistukseen (2. Streck-putki). Valmiit varastoputket laitettiin varastoon -80°C pakastimeen ja merkattiin omaan Excel-arkistointitiedostoon. cfDNA-eristykseen menevät plasmalevyt sentrifugoitiin ja laitettiin Extract-laitteelle cfDNA-eristysohjelmaan. Extract-laitteelle pyrittiin laittamaan 48 näytteen eristyssarjoja, kun käytössä oli 48 näytteen Core-reagenssipakkaus. Jos käytössä oli 84 näytteen Core-reagenssipakkaus, niin cfDNA-eristyksiä tehtiin useampia, (yleensä 12, 24, 36, ja 48 näytteen sarjoja), mutta maksimissaan 3 eristystä. Eristyksestä valmistunut cfDNA-levy säilyi 100 tuntia jääkaapissa, minkä aikana oli aloitettava Core-laitteella analyysi. cfDNA-levy/-t siirrettiin eristyksen jälkeen Core-laitteelle analyysiä varten. Core-laitteelle mahtuu maksimissaan 48 tai 84 näytettä enintään kolmelle cfDNA-levylle.

10–20 näytteestä viikossa 100–200 näytteeseen viikossa. Toinen merkittävä muutos laboratorioprosessissa oli täytenäytteiden poisjäänti. Ennen pilottia täytenäytteitä käytettiin paikkaamaan tyhjiä paikkoja näytesarjoissa, eli täydentämään sarjoja, koska näytemäärät olivat liian pieniä eristyksen aloittamiseksi ilman täytenäytteitä. Ennen pilottia suurin osa tai puolet sarjan näytteistä oli täytenäytteitä. Pilotin aikana täytenäytteitä ei käytetty ollenkaan, sillä näytemäärät olivat niin suuria, että pystyttiin analysoimaan täysiä sarjoja. Ennen pilottia täytenäytteitä myös kerättiin ylijääneistä Streck-putkien plasmoista ja niiden erotteluun ja sentrifugoimiseen kului paljon aikaa. Pilotin aikana täytenäytteitä ei enää kerätty. Pilotin aikana näytemäärät olivat suuria, eikä isoa osaa näytteistä tarvinnut uusia toisesta varastoputkesta. Pilotin aikaiset käyttämättömät varastoputket jäivät täytenäytteiksi pilotin loputtua.

Pilotin aikana laboratorioprosessissa myös jouduttiin priorisoimaan rutiininäytteitä, koska rutiininäytteillä oli pilottinäytteitä lyhyempi vastausaika. Rutiininäytteet olivat näytteitä niiltä asiakkailta, jotka olivat jo saaneet raskaudenaikaisesta yhdistelmäseulonnasta kohonneen trisomiariskin. Pilottinäytteet vastaavasti olivat vapaaehtoisten tutkimukseen soveltuvien raskaana olevien näytteitä. Ennen pilottia kaikki näytteet olivat rutiininäytteitä, jolloin näytteitä priorisoitiin pelkästään näytteenottopäivämäärän mukaan. Pilotin aikana näytteitä priorisoitiin rutiinistatuksen ja näytteenottopäivämäärän mukaan. Näytemäärien kasvaessa tuli kiinnittää erityisesti huomiota näytteiden vanhemmiseen. Joskus pilotin aikana jouduttiin laittamaan analyysiin menevät näytteet pakaseen varastoputkiksi odottamaan seuraavaa cfDNA-eristyspäivää, jos näytteet olisivat vanhentuneet ennen seuraavaa cfDNA-eristystä. Ennen pilottia näytteitä ei tarvinnut yleensä ollenkaan pakastaa ennen eristystä, koska näytemäärät olivat pieniä ja kaikki näytteet mahtuivat aina seuraavaan eristyssarjaan. Pilotin aikana näytteiden läheteet piti lajitella sen mukaan, oliko kyseessä rutiini- vai pilottinäyte. Lisäksi läheteiden piti kulkea oikean näytesarjan mukana. Läheteet piti seuloa ennen uuden cfDNA-eristyssarjan aloittamista ja valikoida joukosta seuraavassa sarjassa mukana olevat näytteet. Ennen pilottia näytteitä ei tarvinnut erotella eikä läheteitä seuloa.

Lisäksi näytemäärien kasvun myötä cfDNA-eristyksiä tehtiin Extract-laitteella enemmän viikon aikana, suurimmillaan jopa 4 eristystä viikossa. Core-laitetta käytettiin myös enemmän pilotin aikana. Ennen pilottia Core-laitteella analysoitiin näytteitä vain kerran viikossa, pilotin aikana analysointeja saattoi olla jopa 3 viikossa. View-laitteella kuvantettiin näytteitä enimmillään 3 kertaa viikossa pilotin aikana, kun taas ennen pilottia View-laitteella kuvantaminen tapahtui vain kerran viikossa. Pilotin aikana näytemäärien kasvun myötä myös tuloksia tuli enemmän tarkistettavaksi ja vastattavaksi sairaalageeneetikoille. Ennen pilottia NIPT-työpisteen viikko- ja päiväkohtainen ohjelma oli aina

sama. Näytteitä analysoitiin vain tiettyinä päivinä, eikä tästä yleensä poikettu. Pilotin aikana taas rutiininomaista viikko-ohjelmaa ei enää ollut. Pilotin aikana tuli joka päivä suunnitella, mitä päivän aikana tulee tehdä. Ennakkoon suunnitellusta viikko- ja päiväkohtaisesta ohjelmasta jouduttiin poikkeamaan usein.

6.3 Laboratoriohoitajan työn muutokset

Laboratoriohoitajan työ muuttui monella tapaa NIPT-tutkimuksessa näytemäärien kasvun myötä. Pilotin aikana yksi merkittävä muutos laboratoriohoitajan työssä oli tiivis yhteistyö akateemisen henkilökunnan kanssa, etenkin sairaalageneetikkojen kanssa. Ennen pilottia yhteistyö ei ollut päivittäistä, vain ongelmatilanteissa konsultoitiiin geneetikkoja ja kysyttiin neuvoja eri asioissa. Pilotin aikana vuorovaikutus sairaalageneetikoiden kanssa oli päivittäistä ja yhteistyö hyvinkin tiivistä. Esimerkiksi sarjoja suunniteltiin yhdessä sairaalageneetikkojen kanssa ja heitä konsultoitiiin hyvinkin herkästi eri asioissa NIPT-tutkimukseen liittyen. Lisäksi NIPT-työpisteen viikko- ja päiväohjelmaa päivitettiin yhdessä akateemisten kanssa ja näkökulmia jaettiin molemmin puolin. Pilotin aikana yhteistyö sairaalageneetikoiden kanssa korostui merkittävästi ja erilaisia ongelmia ratkottiin yhdessä.

Näytemäärien kasvun myötä laboratoriohoitajan työssä tuli entistä enemmän vastaan erilaisia ongelmatilanteita mm. läheteiden, ohjelmien ja laitteiden kanssa. Pilotin aikana läheteistä saattoi välillä puuttua joitain merkityksellisiä esitietoja. Lisäksi väärin kirjattuja esitietoja, kuten äidin raskausviikkoja, pituutta ja painoa sai korjailta usein. Mikäli läheteestä puuttui jokin oleellinen esitieto, esitieto oli merkitty väärin tai väärälle riville, eivät tiedot siirtyneet Excel-tiedostosta LifeCycle-ohjelmaan. Tiedot tuli korjata tai kyseisen läheteen rivi poistaa QPati-poiminnan tiedostosta ja viedä kyseisen näytteen tiedot manuaalisesti LifeCycle-ohjelmaan. Jos läheteeseen oli kirjoitettu raskausviikot väärin, laboratoriohoitaja pystyi QPati-poiminnan tiedostosta vielä muokkaamaan ja korjaamaan kyseisen läheteen rivin oikeaan muotoon. Puuttuvista esitiedoista täytyi soittaa lähettävään yksikköön esitietojen saamiseksi. NIPT-työpisteellä ei ollut puhelinta, joten soittot menivät sairaalageneetikkojen hoidettaviksi, minkä jälkeen kyseisen läheteen tiedot piti myös viedä manuaalisesti LifeCycle-ohjelmaan. Tämä tietenkin vei ylimääräistä aikaa sekä laboratoriohoitajalta että sairaalageneetikolta. Esitietojen oikeanlaisen kirjaamisen merkitys korostui pilotin aikana, kun virheiden määrä moninkertaistui näytemäärien kasvaessa. Lisäksi ennen pilottia näytemäärien ollessa pieniä, läheteitä oli helpompi seuloa virheiden osalta. Pilotin aikana virheiden huomaaminen yksittäisistä läheteistä oli haastavaa, sillä läheteitä oli paljon, eikä niitä ehditty käydä pe-

rusteellisesti läpi. Virheet olivat usein vain pieniä virheitä esitetietojen kirjoitusasussa. Lisäksi väärin tarroitettujen putkien uudelleen tarroittaminen vei paljon aikaa pilotin aikana.

Näytemäärien kasvu lisäsi laboratoriohoitajien työmäärää ja vastuuta. Näytemäärät ylsivät ajoittain lähes 200 näytteeseen viikossa, mikä tarkoitti lisääntynyttä työmäärää ja sen tuomaa lisääntynyttä vastuuta. Pilotin aikana ei näytteitä analysoitu tiettyinä päivinä, vaan analysointi riippui laboratorion näytemäärästä. NIPT-työpisteelle tehtiin päivä- ja viikkokohtaiset ohjelmat, mutta näistä poikettiin usein näytemäärien ollessa odotettua pienemmät tai suuremmat. Laboratoriohoitaja suunnitteli työviikon näytemäärien mukaan. Lisäksi näytteiden säilyvyyteen täytyi kiinnittää huomiota pilotin aikana. Esimerkiksi Streck-näyteputket säilyvät vain viisi päivää erottelemattomina ja cfDNA-levy vain 100 tuntia jääkaapissa. Näytteet pyrittiin analysoimaan mahdollisimman täysinä sarjoina, joka usein tarkoitti, että Core-laitteelle laitettiin kolme cfDNA-levyä. cfDNA-levyjen säilyvyyteen oli tällöin kiinnitettävä erityistä huomiota. Sarjoja analysoitiin myös limittäin, jolloin oli pysyttävä tarkkana analysoiduista sarjoista ja analysointiin menevistä sarjoista. Näytemäärien kasvu nosti analysointien kestoa, joka pidensi NIPT-työpisteellä kuluvaa aikaa. Näytteiden vanhenemisen lisäksi täytyi huomioida näytesarjojen valmistuminen työpäivän sisällä.

Pilotin aikana näyteputkien lajittelu vaati tarkkaavaisuutta. Näyteteline muuttui pilotin alkaessa, ja uudessa telineessä näytteet aseteltiin näytteenottoajan sekä rutiini/pilotti statuksen mukaan. Näytemäärien ollessa suuria, oli hankala havaita väärässä telineessä olevaa näytettä ennen sen joutumista analysointiin. Näytteiden lajittelu vaati erityistä tarkkaavaisuutta pilotin aikana. Lisäksi näytteiden mukana tulevien läheteiden lajittelu muuttui. Sarjan mukana olevien näytteiden läheteet tuli seuloa muista näytteistä ja siirtää aina laitteen nimeä vastaavaan lokeroon, mihin kului paljon aikaa. Laboratoriotarvikkeiden ja -reagenssien tilaaminen oli pilotin aikana haastavaa. Laboratoriotarvikkeiden ja -reagenssien tilaamisesta olivat vastuussa NIPT-työpisteessä työskentelevät laboratoriohoitajat. Ennen pilottia laboratoriotavaraa kului suhteellisen vähän, kun taas pilotin aikana tarvikkeita kului huomattavasti enemmän. Laboratoriotarvikkeiden ja reagenssien riittävyttä oli hankalaa arvioida pidemmälle aikavälille. Pilotin aikana näytemäärät vaihtelivat paljon, eikä varastoon haluttu tilata liikaa reagensseja ja laboratoriotarvikkeita hukan välttämiseksi pilotin loputtua. Lisäksi joidenkin reagenssien vanhenemispäivämäärät olivat hyvin lyhyitä, minkä vuoksi ei varastoon haluttu tilata liikaa tavaraa. Erikokoisten sarjojen analysointiin käytettiin myös eri kokoisia reagenssipakkauksia, mikä entisestään hankaloitti tilausten riittävyden arviointia. Taulukkoon

2 on koottu tiivistettynä NIPT-laboratorioprosessin ja laboratoriohoitajan työn muutokset näytemäärien kasvaessa.

Taulukko 2. NIPT-laboratorioprosessin muutokset ja niiden vaikutus laboratoriohoitajan työhön.

Muutoksen kohde	Muutos
Näytemäärä	Näytemäärä kasvoi noin 10–20 näytteestä viikossa noin 100–200 näytteeseen viikossa pilotin aikana.
Näytteiden lajittelu	Pilotin aikana pilotti- ja rutiininäytteet lajiteltiin erikseen omiin paikkoihinsa. Lisäksi näytteet lajiteltiin näytteenottopäivämäärän mukaan. Ennen pilottia näytteitä ei lajiteltu.
Lähetteet	Pilotin aikana sarjoihin menevien näytteiden lähetteet piti seuloa muiden lähetteiden joukosta. Lähetepinot siirrettiin laitteen perusteella nimetystä lokeroista toiseen aina näytesarjan siirtyessä toiselle laitteelle. Ennen pilottia kaikki näytteet mahtuivat yhteen sarjaan, eikä lähetteitä tarvinnut seuloa.
Täytenäytteet	Ennen pilottia täytenäytteitä piti sulattaa näytesarjoihin, sillä sarjat olivat muuten liian pieniä analysoitavaksi. Pilotin aikana täytenäytteitä ei tarvinnut.
Viikko-ohjelma	Ennen pilottia viikko-ohjelma pysyi aina samana. Työpisteelle tullessa tiedettiin aina, mitä päivän aikana tulee tehdä. Pilotin aikana ohjelma muuttui viikoittain tai jopa päivittäin. Näytesarjoja tehtiin saapuneiden näytteiden perusteella. Piti varautua muuttamaan päivän suunnitelmat hetkessä.
Sarjojen suunnittelu	Pilotin aikana sarjat piti suunnitella juuri ennen näytteiden sentrifugoimista ja cfDNA-eristystä. Ennen pilottia sarjat pystyttiin suunnittelemaan hyvissä ajoin ennakoon.
Vastuu	Laboratoriohoitajan vastuu kasvoi työpisteellä pilotin aikana. Tavaroiden tilauksessa ja näytesarjojen suunnittelussa oli oltava entistä tarkempaa. Työskennellessä tuli kiinnittää erityistä huomiota näytesarjojen kokoon, sillä eri laitteilla oli eri maksimi näytemäärät.
Ongelmatilanteet	Ongelmatilanteita tuli useammin vastaan pilotin aikana. Varsinkin raskausviikkojen merkitseminen sekä väärin tarroitetut putket olivat yleinen analysointia hidastava ongelmatilanne.

7 Pohdinta

7.1 Tulosten tarkastelu

Prosessikuvausten avulla pystyttiin tarkastelemaan laboratorioprosessin muuttumista kattavasti. Pilotin alkaessa näytemäärät olivat suuria, noin 100–200 näytettä viikossa. Tämä muutti NIPT-työpisteen laboratorioprosessia merkittävästi. Prosessikaaviot eivät eroa toisistaan, mutta prosessikuvauksista on nähtävissä laboratorioprosessin muutos. Prosessikuvaukset tehtiin HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorion ohjeiden mukaan ja kuvauksista pyydettiin palautetta moneen otteeseen. Prosessikuvaukset pyrittiin pitämään yksinkertaisina, helppolukuisina ja helposti muutettavina. Prosessikuvausten tekemisessä noudatettiin monia eri lähteitä ja ohjeita prosessien kuvaamiseen liittyen. Esimerkiksi Petri Virtasen ja Mikko Wennbergin kirjasta ”Prosessijohtaminen julkishallinnossa” katsottiin prosessien mallintamisen ohjeita, joita pyrittiin noudattamaan. Lisäksi prosessikuvauksissa noudatettiin HUS Diagnostiikkakeskuksen mallia prosessien kuvaamisesta.

Opinnäytetyön tutkimuskysymyksiin saatiin vastaukset prosessikuvausten tulkinnan avulla. Opinnäytetyön ensimmäinen tutkimuskysymys oli ”Miten NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessi muuttuu näytemäärien kasvaessa?” Prosessikuvausten perusteella huomattiin laboratorioprosessin muuttuvan merkittävästi näytemäärien kasvaessa. Toinen tutkimuskysymys oli ”Miten laboratoriohoitajan työ muuttuu NIPT-tutkimuksessa näytemäärien kasvaessa?” Prosessikuvausten avulla huomattiin laboratoriohoitajan työn muuttuvan merkittävästi näytemäärien kasvaessa NIPT-pilotin aikana.

NIPT-työpisteellä näytemäärien kasvu vaikutti moniin eri työvaiheisiin, ja sen kautta laboratoriohoitajan työhön. Näytemäärän kasvun merkittävin muutos oli työmäärän kasvu, joka vaikutti moniin eri työvaiheisiin. Työvaiheista muun muassa näytteiden ja lähetteen lajittelu sekä viikko-ohjelman ja näytesarjojen suunnittelu veivät enemmän aikaa ja resursseja. Myös yhteistyö laboratoriohoitajan ja akateemisen henkilökunnan välillä kasvoi. Laboratoriohoitajan vastuu työpisteellä kasvoi, sillä laboratoriotyön suunnitelmallisuuden vähentyessä täytyi laboratoriohoitajan tehdä enemmän itsenäisiä päätöksiä, esimerkiksi näytesarjojen analysoinnin suhteen. Mikäli NIPT-tutkimus tulisi tulevaisuudessa seulontakäyttöön, kannattaisi NIPT-tutkimukseen suunnata enemmän resursseja. Näytemäärien kasvu lisäsi työmäärää pisteellä monella eri tavalla. Seulontakäytössä voisi NIPT-tutkimusta tehdä mahdollisesti kahdessa eri työvuorossa työmää-

rän kasaantumisen hillitsemiseksi. Lisäksi voisi olla aiheellista määrätä NIPT-tutkimukselle päivittäiset vastuuhenkilöt sairaalageneetikoista. Vastuuhenkilöiden olisi hyvä olla laboratorioissa koko vastuupäivän ajan ongelmien varalta. Lisäksi pitäisi joidenkin työvaiheiden yksityiskohtia miettiä tarkemmin. Esimerkiksi laboratoriohoitajan ja sairaalageneetikon vastuita voisi selkeyttää entisestään työn sujuvoittamiseksi. Myös vakiintunut viikko-ohjelma selkeyttäisi työtä ja vähentäisi pohtimiseen menevää ylimääräistä aikaa työpisteellä.

NIPT-tutkimuksen tullessa seulontakäyttöön, voisi olla aiheellista pohtia resurssitarpeita ja joidenkin työvaiheiden toteutusta sekä yhtenäistämistä lisää. Prosessikuvausten avulla saadut vastaukset ovat merkittävät NIPT-tutkimusta tekevällä henkilökunnalle. Prosessikuvausten avulla on mahdollista tarkastella NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessia ja sen toteutukseen liittyviä kohtia, mikäli tutkimus tulisi seulontakäyttöön tulevaisuudessa. Ennen NIPT-pilotin alkua, ei ollut täysin varmaa, kuinka paljon laboratorioprosessi ja laboratoriohoitajan työ tulisi muuttumaan näytemäärien kasvaessa. Opinnäytetyön tuloksien avulla saatiin kuitenkin selkeä vastaus tähän. Tulosten ja tuotosten avulla pystytään varautumaan paremmin mahdolliseen näytemäärien kasvuun myös tulevaisuudessa. Tulosten avulla pystytään tarkastelemaan laboratorioprosessia ja sen toteutusta monesta eri näkökulmasta. Opinnäytetyön tuotoksia voidaan muun muassa käyttää laboratorioprosessin hahmottamiseen, perehdytykseen ja laadunhallintaan. Riippumatta NIPT-tutkimuksen tulevaisuudesta, toimivat prosessikuvaukset apuvälineenä NIPT-työpisteellä työskenteleville laboratoriohoitajille ja muulle henkilökunnalle.

7.2 Luotettavuus

Opinnäytetyön aineistonkeruussa hyödynnettiin monimenetelmällisyyttä. Haastattelun, havainnoinnin, harjoittelun ja työpäiväkirjan kirjoittamisen avulla saatiin hyvä ja monipuolinen kokonaiskuva NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessista. Havainnointi saattaa menetelmänä jättää asiasta pinnallisen kuvan lyhyellä aikajaksolla tarkasteltaessa, sillä havainnointi vaatii runsaasti aikaa (Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2017: 123). Havainnointi kuitenkin sopi toiminnallisen opinnäytetyön aineistonkeruumenetelmäksi, ja sen tukena käytettiin muita keruumenetelmiä. Havainnoinnin hyötynä on autenttisuus, sillä havainnoimalla on mahdollista päästä seuraamaan oikeita tilanteita tapahtumaketjällä. Havainnoinnin avulla on mahdollista tarkastella kohdetta oikeassa yhteydessä ja pidemmällä aikavälillä. Lisäksi havainnoinnista saatu tieto on sidottavissa suoraan

asiayhteyteen, eli havainnoinnin avulla pystytään näkemään, kuinka jokin asia käytännössä toteutuu. (Paalumäki & Vähämäki 2020: 304–306; Kankkunen & Vehviläinen-Julkunen 2017: 122.)

Havainnoinnin luotettavuutta lisää suunnitelmallisuus ja systemaattisuus havainnointiaineiston keruun yhteydessä. Tällöin havainnointiaineistoa pystytään analysoimaan järjestelmällisesti ja uskottavasti. Havainnoinnin heikkoutena on subjektiivisuus. Havainnot oli kuitenkin tekemässä kaksi opinnäytetyöntekijää, mikä vähensi havaintojen subjektiivisuutta yhdessä tuloksia tarkasteltaessa. Havainnoinnin luotettavuutta lisäsi muutenkin se, että havainnot oli tekemässä kaksi tekijää. Epäselvissä tilanteissa kaksi tekijää pystyy paremmin arvioimaan tilanteiden olennaisuutta ja merkitystä. (Paalumäki & Vähämäki 2020: 310, 319, 324.) Havainnointi auttoi toteutuksen alussa ymmärtämään laboratorioprosessia paremmin. Harjoittelun ja osallistuvan havainnoinnin tuoman ruttiin avulla ymmärrys laboratorioprosessista kasvoi ja laboratorioprosessin työvaiheet omaksuttiin syvällisemmin. Alussa analysointia tehtiin yhdessä laboratoriohoitajien kanssa, mutta lopulta näytteitä päästiin analysoimaan itsenäisesti, jolloin käsitys laboratorioprosessista parani entisestään.

Haastattelujen avulla saatiin syvällisempi kuva NIPT-laborioproosessista ja pystyttiin tarkentamaan epäselviksi jääneitä asioita. Haastattelun ongelmat ovat yleensä ennakoitavissa ja ratkaistavissa, vaikka kaikkia tutkimusaineistojen keräämiseen liittyviä riskejä ei voida kokonaan poistaa. Haastattelussa ollaan tekemisissä sanojen ja niiden merkitysten kanssa. Sanat sisältävät aina tulkintaongelmien riskin. Haastattelun tulkintavirheet voivat johtua siitä, että haastateltava ei ymmärrä kysymyksiä ollenkaan tai haastattelija muotoilee kysymykset epäselviksi tai käyttää hankalia käsitteitä. Kuitenkin teemahaastattelussa ja avoimessa haastattelussa on aina mahdollisuus tarkistaa, onko haastateltava ymmärtänyt kysymykset ja kysymyksissä käytetyt termit tai sanat oikein. (Vilka 2021: 227–228; Puusa 2020: 245.) Tulkintavirheet pyrittiin estämään sillä, että haastattelutilanteessa kysymykset, teemat ja aiheet muotoiltiin mahdollisimman selkeiksi ja ymmärrettäviksi. Luottamus ja luottamuksellinen ilmapiiri on tärkeä osa haastattelua. Haastattelut olivat aina luottamuksellisia, luontevia ja asiallisia sekä niissä pyrittiin välttämään kuulustelutilanteen kaltaista keskustelua. Nämä lisäävät aineistonkeruun luotettavuutta. (Puusa 2020: 243–245.) NIPT-työpisteellä tehtyjen haastattelujen koettiin lisäävän luotettavuutta ja auttamaan pysymään haastattelun aiheessa.

Haastattelun kysymysten muotoilussa on tärkeää, että tutkija tuntee kohderyhmän ja toimintaympäristön. Ennen haastattelujen tekemistä tutustuttiin tutkimusympäristöön ja osaan NIPT-työpisteellä työskentelevistä laboratoriohoitajista. Teemahaastattelun ja

avoimen haastattelun ongelmana voi myös olla se, ettei tiedetä haastateltavien taustasta, käsityksestä ja kokemuksesta tutkittavan asian suhteen. (Vilkkä 2021: 234–235.) Ennen haastattelujen tekemistä tiedettiin, että lähes kaikki laboratoriohoitajat olivat työskennelleet NIPT-työpisteellä NIPT-tutkimuksen käyttöönotosta lähtien. Haastateltavilla laboratoriohoitajilla oli ennestään paljon kokemusta NIPT-tutkimuksesta, työpisteen työvaiheista ja laboratoriossessista. Tämä lisäsi haastattelussa kerätyn aineiston luotettavuutta, sillä haastattelun etuna on, että haastatteluun valitut tietävät paljon tutkittavasta aiheesta (Puusa 2020: 238). Ennen toteutuksen alkamista saatiin etukäteen sekä kirjallista- että videomateriaalia NIPT-tutkimukseen liittyen, joten laboratoriossessi oli tullut tutuksi jo ennen opinnäytetyön toteutuksen aloitusta. Haastatteluaineistosta kerätyn tiedon luotettavuutta lisää se, että aiheeseen oli perehdytty ennakoon ja laadittu selkeät tavoitteet haastatteluille (Vilkkä 2021: 238).

Työpäiväkirjaan kirjoitettujen havaintojen, haastattelujen ja harjoittelun perusteella suodatettiin laboratoriossessin tärkeimmät kohdat ja muodostettiin prosessikuvaukset. Ennalta pohditut teemat (taulukko 1) auttoivat pysymään aiheessa, saamaan vastaukset haluttuihin kysymyksiin ja hahmottamaan laboratoriossessia. Teemat takasivat järjestelmällisen ja yhteneväisen dokumentoinnin työpäiväkirjaan. Teemojen suunnittelu on yksi tutkimusprosessin tärkeimmistä vaiheista. Teemojen avulla haastattelu- ja havainnointiaineistoa pystytään purkamaan ja analysoimaan luotettavasti. (Puusa 2020: 256.) Työpäiväkirjan avulla pystyttiin palaamaan laboratoriossessiin, palauttamaan asioita muistiin ja selventämään ristiriitaisuuksia (Saaranen-Kauppinen & Puusniekka 2006b). Ajoittain muistiinpanoja kirjattiin hieman eri otsikoiden alle, kun mitä alun perin oli mietitty. Esimerkiksi ajoittain muistiinpanoissa lukee Extract-laite otsikon sijaan ”analysointi Extractilla”. Tämän ei kuitenkaan koettu haittaavan dokumentoinnin luotettavuutta, sillä työvaiheet olivat kuitenkin aina yhdistettävissä taulukossa 1 mainittuihin teemoihin.

Päiväkirjaa on kannattavaa kirjoittaa havainnoinnin, harjoittelun ja haastattelujen yhteydessä. Havainnoinnin aikana on mahdotonta ehtiä kirjaamaan kaikkea muistiin, jolloin aina havainnoinnin päätyttyä tai sopivan tauon yhteydessä tulee kirjata kaikki muutkin oleelliset asiat sekä yksityiskohdat muistiin. Tärkeintä on kirjoittaa muistiinpanoja riittävästi, riittävän tarkasti ja systemaattisesti. (Paalumäki & Vähämäki 2020: 317.) Työpäiväkirjaan dokumentoitiin asioita aktiivisesti koko opinnäytetyön prosessin aikana ja dokumentointia tehtiin jatkuvasti. Dokumentointi oli yksityiskohtaista ja monipuolista, mistä oli hyötyä aineiston analyysivaiheessa (Paalumäki & Vähämäki 2020: 320). Muistiinpanoja tehtiin usein rauhallisina hetkinä, esimerkiksi laitteiden prosessoidessa näyt-

teitä tai käskyjä. Muistiinpanojen tekeminen ei siis häirinnyt laboratorioprosessin tai tutkimustilanteen etenemistä, mikä on suositeltavaa tutkimustilanteelle (Vilka 2021: 269). Työpäiväkirjan aineisto käytiin kokonaisuudessaan läpi prosessikuvauksia muodostettaessa. Mahdolliset eroavaisuudet työpäiväkirjaan dokumentoinnissa käytiin yhdessä läpi NIPT-työprosessia tekevien laboratoriohoitajien ja työelämäohjaajien kanssa.

Toteutuksen pituus on auttanut ymmärtämään NIPT-tutkimusta ja laboratorioprosessia syvällisemmin. NIPT-tutkimuksen laboratorioprosessia seurattiin ja harjoiteltiin kokonaisuudessaan noin kuusi työviikkoa genetiikan laboratoriossa. Käytännön toteutuksen päiviä kertyi molempina aikoina lähes saman verran (ennen pilottia ja pilotin aikana), minkä ansiosta saatiin hyvä kuva molemmista toteutuksen ajanjaksoista. Päivien pituudet vaihtelivat noin kahdesta tunnista noin kahdeksaan tuntiin, riippuen näytemäärästä ja kyseisen päivän työtehtävistä. Luotettavuutta lisäsi toisen opinnäytetyöntekijän harjoittelujakso sekä työsuhte genetiikan laboratorioon, mikä on lisännyt entisestään ymmärrystä NIPT-tutkimuksesta työpisteessä työskennellessä. Opinnäytetyöntekijöitä oli kaksi ja näin ollen pystyimme paremmin pohtimaan, miettimään ja kehittämään prosessikuvauksia monesta eri näkökulmasta.

Opinnäytetyöprosessin aikana jatkuvaa vuoropuhelua on käyty sekä työelämäohjaajien että NIPT-työpisteellä työskentelevien laboratoriohoitajien kanssa. Työelämäohjaajat ovat kommentoineet ja antaneet jatkuvasti palautetta prosessikuvauksista. Prosessikuvauksia muokattiin työelämäohjaajien palautteen mukaan ja tuotoksia tarkasteltiin yhdessä. Myöhemmin prosessikuvaukset jaettiin kaikille NIPT-tutkimuksen parissa työskenteleville laboratoriohoitajille. Palautteesta esiin nousseita kohtia mietittiin yhdessä ja prosessikuvauksia muokattiin palautteen perusteella. Palautetta on saatu ammattilaisilta, joilla on paljon kokemusta NIPT-tutkimuksesta ja sen työvaiheista sekä laboratorioprosessista. Tämä kaikki on lisännyt prosessikuvausten luotettavuutta. Opinnäytetyöprosessin aikana pidettiin kokouksia opinnäytetyön ohjaavan opettajan kanssa, jonka kautta saatiin palautetta ja ohjeistuksia opinnäytetyöhön liittyen. Lisäksi kokouksia pidettiin työelämäkumppaneiden kanssa. Kokouksissa oli mahdollisuus esittää vapaasti kysymyksiä ja saada kattavaa palautetta ja ohjeistusta opinnäytetyöhön ja prosessikuvauksiin. Opinnäytetyö esiteltiin myös opinnäytetyöseminaareissa, jonka kautta saatiin palautetta kanssaoiskelijoilta.

Opinnäytetyössä lähteinä käytettiin tieteellisiä tutkimusartikkeleita ja kirjallisuutta. Tietoa etsittiin muun muassa erilaisista luotettavista kansainvälisistä tieteellisistä tietokannoista kuten Pubmed, MetCat Finnan kansainvälisten e-aineistojen haku ja NIH (National Library of Medicine). Tiedonhaussa käytettiin hakusanoja: Revvity Vanadis NIPT,

NIPT, non-invasive prenatal testing, noninvasive prenatal testing, trisomy, trisomies ja cfDNA. Opinnäytetyössä käytettiin mahdollisimman uusia lähteitä. Opinnäytetyössä käytettiin muutamia lähteitä, jotka eivät olleet tutkimusartikkeleita. Opinnäytetyössä muina kuin tutkimusperäisinä lähteinä käytettiin luotettavia sivustoja, muun muassa Harvinaiskeskus Noriota, laitevalmistajalta saatuja laitteiden ohjekirjoja sekä perinnöllisyyslääketieteen kirjaa. Kaikki lähde- ja tekstiviitteet on merkitty huolellisesti Metropolian kirjallisten ohjeiden mukaan. Lisäksi lopullinen opinnäytetyö laitettiin alkuperäisyys-tarkastukseen Turnitin-plagiaatintunnistusjärjestelmään.

7.3 Eettisyys

Opinnäytetyö toteutettiin noudattaen monia erilaisia eettisyyteen liittyviä ohjeistuksia, säädöksiä ja määräyksiä. Opinnäytetyössä noudatettiin tutkimuseettisen neuvottelukunnan hyvän tieteellisen käytännön ohjeita ja lähtökohtia. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan hyvän tieteellisen käytännön peruspilareita ovat luotettavuus, rehellisyys, arvostus ja vastuunkanto. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan HTK-ohje 2023 sisältää hyvän tieteellisen käytännön peruseriaatteen ja menettelytavat, hyvän tieteellisen käytännön vastaisen toiminnan kuvauksen sekä loukkausepäilyjen käsittelyprosessin. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023.)

Opinnäytetyössä myös noudatettiin Ammattikorkeakoulujen rehtorineuvoston Arene ry:n opinnäytetöiden eettisiä suosituksia. Arene ry:n eettiset suositukset sisältävät suosituksia ammattikorkeakouluille, opinnäytetyöhön liittyvän eettisen normiston sekä lainsäädännön perusteet liittyen opinnäytetyöprosessiin. Arene ry on listannut suositusten päämääräksi ammattikorkeakoulujen opinnäytetyöprosessin yhtenäistämisen, tieteellisen epärehellisyyden ennaltaehkäisemisen ja hyvän tieteellisen käytännön painottamisen. (Arene ry 2018.) Opinnäytetyön eri vaiheissa hyödynnettiin myös Suomen Bioanalytikkoliitto ry:n eettisiä ohjeita. Opinnäytetyötä tehdessä noudatettiin sekä terveydenhuollon eettisiä periaatteita että klinisen laboratoriotyön eettisiä periaatteita. (Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017.)

Opinnäytetyö tehtiin osana HUS naistentautien Sikiölääketieteen keskuksen ja HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorion laajempaa ”Äidin ja sikiön yleisten raskausongelmien seuranta äidin verinäytteestä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana” -tutkimusta, mutta opinnäytetyölle haettiin vielä erillinen tutkimuslupa. Haastattelut työntekijät saivat tutkimustiedotteen opinnäytetyöstä (liite 3), sekä allekirjoittivat suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta (liite 4). Työntekijöillä oli aikaa perehtyä

tutkimustiedotteeseen ennen suostumuslomakkeen allekirjoittamista. Työntekijöiden allekirjoitusten lisäksi, mitään muita henkilötietoja ei kerätty opinnäytetyöprosessissa. Metropolian ammattikorkeakoulun ja HUS Diagnostiikkakeskuksen välillä oli opinnäytetyösopimus, jossa oli sovittu aikatauluista, ohjauksesta, kustannuksista, tekijänoikeuksista ja salassa pidettävistä tiedoista. Opinnäytetyötä tehdessä käytettiin myös Turnitin-plagiaatintunnistusjärjestelmää opinnäytetyön plagioinnin prosenttiosuuden tarkastukseen. Lähteet on opinnäytetyössä merkattu Metropolian kirjallisen ohjeiden mukaisesti. Opinnäytetyössä käytetyt kuvat ovat Creative Commons -lisenssin alaisia.

Opinnäytetyö suoritettiin osana Metropolia ammattikorkeakouluopintoja, joten opinnäytetyöstä ei aiheutunut kustannuksia HUS Diagnostiikkakeskukselle. Opinnäytetyöntekijöiden kustannukset olivat omalla ajalla opinnäytetyön puitteissa aiheutuvia kustannuksia. HUS Diagnostiikkakeskuksen vastuuhenkilön työaika kului opinnäytetyön toteutukseen, muuan muassa käytännön toteutuksen suunnitteluun, opinnäytetyöntekijöiden rekrytoimiseen ja ohjaamiseen. Aikaa tähän kului arviolta vastuuhenkilöltä noin 25 tuntia. Työntekijöiden havainnointi ja haastattelut tehtiin työnteon ohessa, joten varsinaista työaika ei tähän resursoitu. Opinnäytetyön tuotos ja materiaalin kaikki oikeudet luovutetaan kokonaisuudessaan HUS Diagnostiikkakeskukselle genetiikan laboratorion käyttöön. HUS Diagnostiikkakeskuksella on oikeus käyttää ja päivittää materiaalia.

7.4 Tuotosten hyödyntäminen ja kehittämissuhteet

HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa prosessikuvauksia käytetään muun muassa perehdytykseen ja laadunhallintaan. Genetiikan laboratoriossa prosessikuvaukset ovat osa laboratorion standardia, ja ne tehdään kaikista laboratorion tutkimuksista. Prosessikuvaukset ovat NIPT-työpisteellä ja niiden avulla on helpompi hahmottaa ja ymmärtää NIPT-laboratorioprosessia ja sen eri toimijoita. Prosessikuvausten avulla on mahdollista tarkastella laboratorioprosessia ja sen muuttumista perusteellisesti. Opinnäytetyön tuotosten avulla saatiin myös vastaukset opinnäytetyön tutkimuskysymyksiin. Opinnäytetyön tulosten avulla huomattiin NIPT-laboratorioprosessin ja laboratoriohoitajan työn muuttuvan merkittävästi. Opinnäytetyön tuotosten ja tulosten avulla osataan varautua tulevaisuudessa paremmin näytemäärien mahdolliseen kasvuun, mikäli NIPT-tutkimus tulee seulontakäyttöön. Prosessikuvauksia voidaan myös käyttää kehittämistehtävissä ja parannustarpeiden hahmottamisessa. Toimintaa on mahdollista seurata ja yhdenmukaistaa prosessikuvausten avulla. (Luukkonen & Mykkänen & Itälä & Savolainen & Tamminen 2012: 21.) Organisaation johdossa voidaan prosessikuvauksia ja -kaavioita hyödyntää suunnittelussa, päätöksenteossa ja vastuun,

työnjaon sekä kuormituksen mittaamisessa. Lisäksi prosessikuvauksia voidaan käyttää resurssitarpeiden hahmottamisessa, esimerkiksi reagenssien ja laboratoriotarvikkeiden tilaamisen optimointiin. (JHS 152 2002: 3.) Prosessikuvausten avulla pystytään myös tarkastelemaan työntekijämitoitusta.

HUS Diagnostiikkakeskus pystyisi myös hyödyntämään opinnäytetyötä kokonaisuudessaan infopakettina raskaana oleville. Opinnäytetyössä kerrotaan raskauden aikaisista tutkimuksista, NIPT-tutkimuksesta ja trisomioista. Kyseiset aiheet kiinnostavat varmasti monia raskaana olevia. HUS Diagnostiikkakeskuksen luvalla opinnäytetyön tuotoksia voisi hyödyntää myös muualla. Vanadis NIPT -tutkimusta ei tällä hetkellä tehdä muualla Suomessa kuin HUS Diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa. Prosessikuvauksia voitaisiin kuitenkin hyödyntää esimerkiksi Vanadis NIPT -tutkimuksen käyttöönotossa uudessa laboratoriossa. Prosessikuvauksia voitaisiin käyttöönotossa hyödyntää perehdytyksessä laboratorioprosessin harjoittelemisen tukena. Myös käyttöönoton jälkeisessä vaiheessa olisi prosessikuvauksia mahdollista käyttää henkilöstön apuvälineenä.

Opinnäytetyön tuotoksina syntyvistä prosessikaaviosta voitaisiin tehdä tiiviimmät, jolloin prosessikaaviot mahtuisivat tulostettaessa A4-paperille. Kaavioista tehtiin hieman isommat, sillä tämän koettiin tekevän kaavioista selkeämmät. Kaavioita on kuitenkin haluttaessa mahdollista muokata pienemmiksi tulevaisuudessa. Opinnäytetyön tuotoksena syntyvät prosessikuvaukset keskittyivät kuvaamaan NIPT-laboratorioprosessia laboratoriohoitajan näkökulmasta. Tulevaisuudessa aihetta voisi kuitenkin laajentaa koskemaan myös tutkimuksen preanalyttistä vaihetta ja tutkimuksen asiakkaita, sairaalageneetikon työtä ja sikiötutkimusyksikköä (SIKE). Kaikkia eri toimijoita esittävä prosessikuvaus selventäisi tutkimuksessa mukana olevien toimijoiden tehtäviä ja prosessia kokonaisuudessaan. Eri toimijoita laajemmin esittävä prosessikuvaus voisi mahdollisesti myös selkeyttää työtä hidastavia pieniä ongelmia, kuten putkien väärin tarroitusta tai väärin merkattuja raskausviikkoja. Prosessin ja sen eri kohtien merkityksen ja tarkkuuden tarkentuessa eri osapuolille, vähentyisi mahdollisesti prosessia hidastavat virheet. Laajempi NIPT-tutkimuksen prosessikuvaus kasvattaisi eri osapuolien välistä ymmärrystä prosessista ja ongelmien vaikutuksesta prosessin kulkuun.

Opinnäytetyön aihetta voisi myös tarkentaa rajaamalla aihetta entisestään. Esimerkiksi arvovirtakartoituksella voisi tarkentaa prosessissa eniten aikaa vieviä vaiheita ja etsiä mahdollisia hukkakohtia. Vanadis NIPT -tutkimus on CE-IVD merkitty, mikä kuitenkin tarkoittaa, että tutkimus on suoritettava laitevalmistajan ohjeiden mukaisesti. Kuitenkin

prosessista varmasti löytyy joitakin kohtia, joita olisi mahdollista muuttaa tehokkaammiksi. NIPT-tutkimuksen tulevaisuuden näkymät ovat tällä hetkellä epäselvät. NIPT-tutkimusta jatketaan toistaiseksi vain tarjoamalla tutkimusta raskaana oleville, jotka ovat saaneet kohonneen riskiluvun yhdistelmäseulonnasta. On kuitenkin mahdollista, että NIPT-tutkimus tulee tulevaisuudessa korvaamaan yhdistelmäseulonnan. Tällöin olisi NIPT-tutkimuksen suhteen tehtävä muutamia valintoja. Esimerkiksi pilotin aikana varaputkien käsittelyminen vei hyvin paljon aikaa. Varaputkien ottaminen potilaista ei ole pakollista, mutta niiden puuttuminen lisäisi laboratorion käyntikertoja, jos näyte jouduttaisiin uusimaan esimerkiksi näytteen alittaessa laatuparametrit analyysissä. Tällaisten laboratorioprosessin vaihtoehtojen hyvien ja huonojen puolien miettimistä olisi mahdollista jatkaa kehitystyönä tulevaisuudessa.

7.5 Ammatillinen kasvu

Opinnäytetyöprosessin aikana kehityimme sekä laboratoriohoitajaopiskelijoina että ammattilaisina. NIPT-työpisteellä työskentelemisen ja harjoittelun ansiosta kehittyi laboratoriotoininnan kokonaisuuden hahmottaminen. Opinnäytetyöprosessi valmisti meitä työelämään, sillä sen aikana pääsimme kehittämään monia työelämässä tarvittavia tietoja ja taitoja. Opinnäytetyön toteutuksen aikana kehityimme laboratoriohoitajan tärkeissä työtehtävissä, kuten pipetoinnissa, näytteiden käsittelyssä, laitteiden käytössä, laboratorio-ohjelmien käytössä ja työyhteisössä toimimisessa. Ongelmanratkaisukyky kehittyi huomattavasti koko opinnäytetyöprosessin ja erityisesti toteutuksen aikana. Opinnäytetyöprosessin aikana pääsimme toimimaan yhteistyössä monien eri toimijoiden kanssa, mikä kehitti yhteistyötaitoja eri ammattiryhmien välillä. Toteutuksen aikana pääsimme perehtymään genetiikkaan erikoisalana ja ymmärrys genetiikan laboratoriossa tehtävistä tutkimuksista, niiden indikaatioista ja merkityksistä syveni.

Opinnäytetyöprosessin aikana tutustuimme ja perehdyimme tutkimuksen tekemiseen. Perehdyimme syvällisesti erilaisiin tutkimusmenetelmiin ja niiden hyödyntämiseen opinnäytetyön tekemisessä. Pääsimme suorittamaan toiminnallista opinnäytetyötä ja sen kautta perehtymään syvällisesti NIPT-tutkimukseen sekä sen koko laboratorioprosessiin, erityisesti laboratoriohoitajan näkökulmasta. Perehdyimme myös prosessien kuvaamiseen. Ymmärrys prosessien kuvaamisen syistä, tavoista, käytöstä ja hyödyistä syveni. Prosessien kuvaamisen aikana kehittyivät myös tietotekniset taidot, joista on paljon hyötyä tulevaisuudessa laboratoriohoitajan ammatissa. Opinnäytetyöprosessin aikana ymmärrys erilaisista raskaudenaikaisista sikiöseulunnoista ja tutkimuksista syveni. Ymmärrys raskaudenaikaisista tutkimuksista ja niiden etenemisestä, riskeistä,

vaihtoehtoista sekä yksiköiden välisestä yhteistyöstä kasvoi koko opinnäytetyöprosessin aikana.

Lähteet

Akhtar, Faisal & Bokhari, Syed Rizwan A. 2023. Down Syndrome. StatPearls [Internet]. E-kirja. Treasure Island: StatPearls Publishing. Päivitetty 8.8.2023. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>>. Viitattu 14.9.2023.

Alberts, Bruce & Johnson, Alexander & Lewis, Julian & Raff, Martin & Roberts, Keith & Walter, Peter 2002. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. E-kirja. New York: Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26840/#_A3704_>. Viitattu 23.9.2023.

Antonarakis, Stylianos E. & Skotko, Brian G. & Rafii, Michael S. & Strydom, Andre & Pape, Sarah E. & Bianchi, Diana W. & Sherman, Stephanie L. & Reeves, Roger H. 2020. Down Syndrome. Nature Reviews Disease Primers 6 (1). <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428796/>>. Viitattu 20.8.2023.

Arene ry 2018. Ammattikorkeakoulujen rehtorineuvosto. Opinnäytetöiden eettiset suositukset. Raportit. Ammattikorkeakoulujen opinnäytetöiden eettiset suositukset (pdf). Päivitetty 9.1.2020. <<https://arene.fi/julkaisut/raportit/opinnaytetoiden-eettiset-suositukset/>>. Viitattu 5.9.2023.

Balasundaram, Palanikumar & Avulakunta, Indirapriya Darshini 2023. Edwards syndrome. StatPearls [Internet]. E-kirja. Treasure Island: StatPearls Publishing. Päivitetty 20.3.2023. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570597/>>. Viitattu 10.8.2023.

Bianchi, Diana W. & Chiu, Rossa W.K. 2018. Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy. The New England Journal of Medicine 379 (5). 464-473. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10123508/>>. Viitattu 13.9.2023.

Bolcun-Filas, Ewelina & Handel, Mary Ann 2018. Meiosis: the chromosomal foundation of reproduction. Biology of Reproduction 99 (1). Oxford Academic. 112-126. <<https://academic.oup.com/biolreprod/article/99/1/112/4828314?login=false>>. Viitattu 25.8.2023.

Dahl, Fredrik & Ericsson, Olle & Karlberg, Olof & Karlsson, Filip & Howell, Mathias & Persson, Fredrik & Roos, Fredrik & Stenberg, Johan & Ahola, Tarja & Alfrén, Ida & Andersson, Björn & Barkenäs, Emelie & Brandner, Birgit & Dahlberg, Jenny & Elfman, Sara & Eriksson, Magnus & Forsgren, Per-Ola & Francois, Niels & Gousseva, Anna & Hakamali, Faizan & Janfalk-Carlsson, Åsa & Johansson, Henrik & Lundgren, Johanna & Mohsenchian, Atefeh & Olausson, Linus & Olofsson, Simon & Qureshi, Atif & Skarpås, Björn & Sävneby, Anna & Åström, Eva & Öhman, Ove & Westgren, Magnus & Kopp-Kallner, Helena & Fianu-Jonasson, Aino & Syngelaki, Argyro & Nicolaidis, Kypros 2018. Imaging single DNA molecules for high precision NIPT. Scientific Reports 8 (1). Nature. 4549. <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-22606-0>>. Viitattu 15.8.2023.

Eppendorf 2024. Basics in Centrifugation. Safe Use of Centrifuges. Centrifugation. Sample Handling. Eppendorf Handling Solutions. <<https://handling-solutions.eppendorf.com/sample-handling/centrifugation/safe-use-of-centrifuges/basics-in-centrifugation/>>. Viitattu 17.4.2024.

Genetic Alliance 2010. Appendix H, Chromosomal Abnormalities. *Understanding Genetics: A District of Columbia Guide for Patients and Health Professionals*. E-kirja. Washington (DC): Genetic Alliance. District of Columbia Department of Health. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132134/>>. Viitattu 13.9.2023.

Gilchrist, Daniel A. 2023. Meiosis. National Human Genome Research Institute. Päivitetty 14.9.2023. <<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Meiosis>>. Viitattu 15.9.2023.

Giosaffatte, Niccolò Di & Bottillo, Irene & Laino, Luigi & Iaquina, Giovanni & Ferraris, Alessandro & Garzia, Mariagrazia & Bargiacchi, Simone & Mulargia, Claudia & Angelitti, Maria Rosaria & Palumbo, Fabiana & Grammatico, Barbara & Bartolelli, Cinzia & Salerno, Maria Giovanna & Rigacci, Luigi & Grammatico, Paola 2022. Discordant cfDNA result unraveling a trisomy 12 chronic lymphocytic leukemia in a 37 years old pregnant woman. *Prenatal Diagnosis* 42 (8). 1000–1003. Viitattu 17.9.2023.

Goel, Nitin & Morris, Joan K. & Tucker, David & de Walle, Hermien E.K. & Bakker, Marian K. & Kancherla, Vijaya & Marengo, Lisa & Canfield, Mark A. & Kallen, Karin & Lelong, Nathalie & Camelo, Jorge L. & Stallings, Erin B. & Jones, Abbey M. & Nance, Amy & Huynh, My-Phuong & Martínez-Fernández, Maria-Luisa & Sipek, Antonin & Pinerini, Anna & Nembhard, Wendy N. & Goetz, Dorit & Rissman, Anke & Groisman, Boris & Luna-Muñoz, Leonora & Szabova, Elena & Lapchenko, Serhiy & Zarante, Ignacio & Hurtado-Villa, Paula & Martinez, Laura E. & Tagliabue, Giovanna & Landau, Danielle & Gatt, Miriam & Dastgiri, Saeed & Morgan, Margery 2019. Trisomy 13 and 18—Prevalence and mortality—A multi-registry population-based analysis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 179 (12). 2382–2392. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6848757/>>. Viitattu 10.8.2023.

Gormus, Uzay & Chaubey, Alka & Shenoy, Suresh & Wong, Yong Wee & Chan, Lee Yin & Choo, Bao Ping & Orah, Liza & Gousseva, Anna & Persson, Fredrik & Prenskey, Lawrence & Chin, Ephrem & Hegde, Madhuri 2021. Assessment and Clinical Utility of a Non-Next-Generation Sequencing-Based Non-Invasive Prenatal Testing Technology. *Current Issues in Molecular Biology* 43 (2). 958–964. <<https://www.mdpi.com/1467-3045/43/2/68>>. Viitattu 13.8.2023.

HUSLAB 2023. Sikiön trisomiatutkimus äidin verinäytteestä, verestä. B-NIPTtri. HUSLAB-Tutkimusohjekirja. Päivitetty 13.08.2023. <<https://huslab.fi/ohjekirja/6373.html>>. Viitattu 13.8.2023.

Jackson, Maria & Leah, Marks & May, Gerhard H.W. & Wilson, Joanna B 2018. The genetic basis of disease. *Essays in Biochemistry* 62 (5). 623–723. Portland Press. <https://www.researchgate.net/publication/329379756_The_genetic_basis_of_disease>. Viitattu 31.3.2024.

JHS 152 2002. JHS 152 Prosessien kuvaaminen. JHS-suositukset (lakkautettu). Suomidigi. Digi- ja väestötietovirasto. Versio 5.10.2012. <<https://dvv.fi/jhs-suositukset>>. Viitattu 22.9.2023.

Kankkunen, Päivi & Vehviläinen-Julkunen, Katri 2017. *Tutkimus hoitotieteessä*. 5. painos. E-kirja. Helsinki: Sanoma Pro Oy.

Kere, Juha & Knuutila, Sakari 2016. Solukierto. Teoksessa Aittomäki, Kristiina & Moilanen, Jukka & Perola, Markus (toim.). Lääketieteellinen genetiikka. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 9.9.2016.

Kusre, Giriraj & Sarma, Mukul & Nirmolia, Tulika & Shankarishan, Priyanka 2015. Robertsonian Translocation t (21; 21) in a Female Born to Normal Parents: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 9 (1).
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347097/>>. Viitattu 23.1.2024.

Lappalainen, Maarit 2024. Sairaalageneetikko. HUS Diagnostiikkakeskus. Genetiikan laboratorio. Helsinki. Haastattelu 1.2.2024.

Likar, Ivana Paljk & Jere, Ksenija Slavec & Možina, Teja & Verdenik, Ivan & Tul, Nataša 2020. Pregnancy Loss After Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: Cohort Study. *Slovenian Journal of Public Health* 60 (1). 25-29.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7780764/>>. Viitattu 27.8.2023.

Luukkonen, Irmeli & Mykkänen, Juha & Itälä, Timo & Savolainen, Saara & Tamminen, Maarit 2012. Toiminnan ja prosessien mallintaminen. Tasot, näkökulmat ja esimerkit. SOLEA-hanke. Kuopio: Itä-Suomen yliopisto ja Aalto-yliopisto.
<https://erepo.uef.fi/bitstream/handle/123456789/11335/urn_isbn_978-952-61-0697-7.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Viitattu 28.3.2024.

Martinsuo, Miia & Blomqvist, Marja 2010. Prosessien mallintaminen osana toiminnan kehittämistä. Opetusmoniste 2. Tampere: Tampereen teknillinen yliopisto. Teknis-taloudellinen tiedekunta. <https://trepo.tuni.fi/bitstream/handle/10024/128389/prosessien_mallintaminen.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Viitattu 30.3.2024.

Miller, Matthew P. & Amon, Angelika & Ünal, Elçin 2013. Meiosis I: When Chromosomes Undergo Extreme Makeover. *Current Opinion in Cell Biology* 25 (6). 687-696.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3836829/>>. Viitattu 23.9.2023.

Moilanen, Jukka 2016a. Kromosomien lukumäärän poikkeavuudet. Teoksessa Aittomäki, Kristiina & Moilanen, Jukka & Perola, Markus (toim.). Lääketieteellinen genetiikka. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 9.9.2016.

Moilanen, Jukka 2016b. Kromosomien rakenteen poikkeavuudet. Teoksessa Aittomäki, Kristiina & Moilanen, Jukka & Perola, Markus (toim.). Lääketieteellinen genetiikka. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 9.9.2016.

Ojasalo, Katri & Moilanen, Teemu & Ritalahti, Jarmo 2015. Kehittämistyön menetelmät. Uudenlaista osaamista liiketoimintaan. 3.–4. painos. E-kirja. Helsinki: Sanoma Pro Oy. Viitattu 1.4.2024.

OpenStax 2023. The Process of Meiosis. Meiosis and Sexual Reproduction. Unit 3. Genetics. Biology. E-kirja. Rice University. <<https://openstax.org/books/biology/pages/11-1-the-process-of-meiosis>>. Viitattu 16.9.2023.

Paalumäki, Anni & Vähämäki, Maija 2020. Havainnointi organisaatiotutkimuksessa. Teoksessa Puusa, Anu & Juuti, Pauli (toim.) Laadullisen tutkimuksen näkökulmat ja menetelmät. E-kirja. Helsinki: Gaudeamus Oy. 304–330.

Pooh, Ritsuko Kimata & Masuda, Chika & Matsushika, Risa & Machida, Megumi & Nakamura, Takako & Takeda, Masayoshi & Ohashi, Hiroyasu & Kumagai, Mami & Uenishi, Kohtaro & Roos, Fredrik & Persson, Fredrik & Shimokawa, Osamu 2021. Clinical Validation of Fetal cfDNA Analysis Using Rolling-Circle-Replication and Imaging Technology in Osaka (CRITO Study). *Diagnostics (Basel)* 11 (10). 1837. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8534576/>>. Viitattu 28.2.2024.

Puusa, Anu 2020. Haastattelutyypit ja niiden metodiset ominaisuudet. Teoksessa Puusa, Anu & Juuti, Pauli (toim.). Laadullisen tutkimuksen näkökulmat ja menetelmät. E-kirja. Helsinki: Gaudeamus Oy. 230–267.

Revvity 2023a. A whole new way to NIPT. Vanadis® NIPT System. Lab Brochure. Waltham: Revvity, Inc.

Revvity 2023b. Flexible. Reliable. LifeCycle. LifeCycle™ prenatal screening software. LifeCycle software flyer. Waltham: Revvity, Inc.

Revvity 2023c. Vanadis® NIPT system: High-precision prenatal aneuploidy screening with automated quality assessment. White Paper. Waltham: Revvity, Inc.

Rintahaka, Johanna 2021. 21-trisomia eli Downin syndrooma. Harvinaiskeskus Norio. Tukiliitto.fi. <<https://www.tukiliitto.fi/diagnoosit/downin-syndrooma-trisomia-21/>>. Viitattu 14.09.2023.

Rintahaka, Johanna 2022. 13-trisomia. Harvinaiskeskus Norio. Tukiliitto.fi. <<https://www.tukiliitto.fi/diagnoosit/13-trisomia/>>. Viitattu 29.7.2023.

Saaranen-Kauppinen, Anita & Puusniekka, Anna 2006a. 6.3.3 Strukturoitu ja puolistrukturoitu haastattelu. KvaliMOTV - Menetelmäopetuksen tietovaranto. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoarkisto. <https://www.fsd.tuni.fi/menetelmaopetus/kvali/L6_3_3.html>. Viitattu 4.10.2023.

Saaranen-Kauppinen, Anita & Puusniekka, Anna 2006b. 4.2.2 Tutkimuspäiväkirja. KvaliMOTV - Menetelmäopetuksen tietovaranto. Tampere: Yhteiskuntatieteellinen tietoarkisto. <https://www.fsd.tuni.fi/menetelmaopetus/kvali/L4_2_2.html>. Viitattu 17.3.2024.

Sainio, Kirsi & Sariola, Hannu 2015. Meioosi puolittaa sukusolujen kromosomiluvun. Teoksessa Sariola, Hannu & Frilander, Mikko & Heino, Tapio & Jernvall, Jukka & Partanen, Juha & Sainio, Kirsi & Salminen, Marjo & Thesleff, Irma & Wartiovaara, Kirmo 2015. *Kehitysbiologia*. E-kirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim. Päivitetty 5.6.2015. Viitattu 25.2.2024.

Salonen, Kari 2013. Näkökulma tutkimukselliseen ja toiminnalliseen opinnäytetyöhön. Opas opiskelijoille, opettajille ja TKI-henkilöstölle. Turun ammattikorkeakoulun puheenvuoroja 72. Turku: Turun ammattikorkeakoulu. <<https://julkaisut.turkuamk.fi/isbn9789522163738.pdf>>. Viitattu 13.9.2023.

Suomen bioanalytikkoliitto ry 2017. Bioanalytiikon, laboratoriohoitajan eettiset ohjeet. Helsinki. <https://www.bioanalytikkoliitto.fi/@Bin/659271/Eettiset+periaatteet_FI_print_2017.pdf>. Viitattu 5.9.2023.

Theisen, Aaron & Shaffer, Lisa G. 2010. Disorders caused by chromosome abnormalities. The Application of Clinical Genetics. <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/TACG.S8884>>. Viitattu 5.9.2023.

Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan HTK-ohje 2023. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 2/2023. Helsinki: Tutkimuseettinen neuvottelukunta. <https://tenk.fi/sites/default/files/2023-03/HTK-ohje_2023.pdf>. Viitattu 5.9.2023.

Vanadis Extract 2022. Vanadis Extract® Software version 1.3. Cell Free DNA Extraction Unit. Instrument manual. Perkin Elmer, Inc.

Vanadis View 2022. Vanadis View® Software version 2.2. Vanadis® System Software. User manual. Perkin Elmer, Inc.

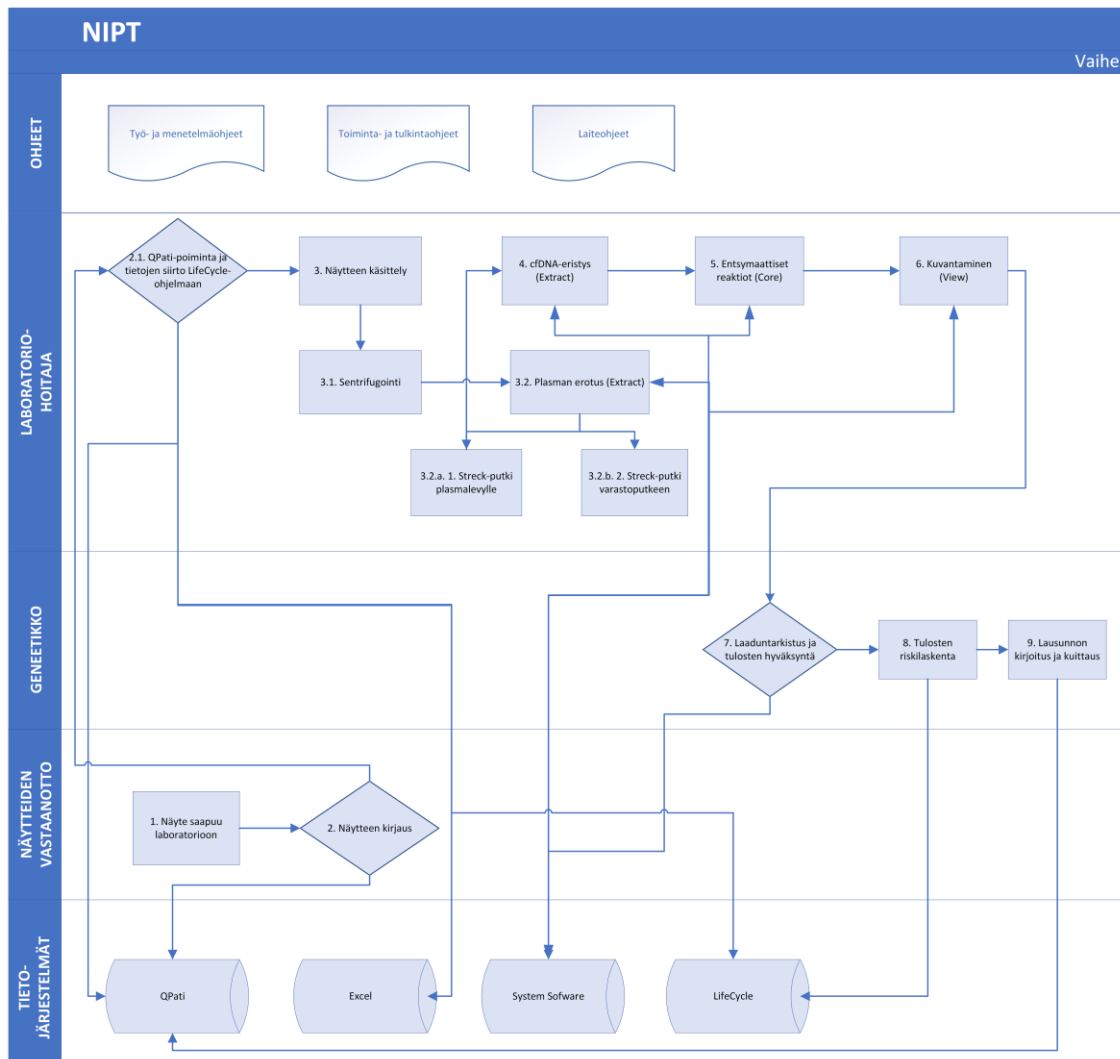
Vilka, Hanna 2021. Tutki ja kehitä. 5. painos. E-kirja. Jyväskylä: PS-kustannus.

Virtanen, Petri & Wennberg, Mikko 2005. Prosessijohtaminen julkishallinnossa. Helsinki: Edita.

Williams, Grant M. & Brady, Robert 2022. Patau syndrome. StatPearls [Internet]. E-kirja. Treasure Island: StatPearls Publishing. Päivitetty 26.6.2023. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538347/>>. Viitattu 29.7.2023.

Zhao, Wei-Wei & Wu, Menghua & Chen, Fan & Jiang, Shuai & Su, Hui & Liang, Jianfen & Deng, Chunhua & Hu, Chaohui & Yu, Shihui 2015. Robertsonian Translocations: An Overview of 872 Robertsonian Translocations Identified in a Diagnostic Laboratory in China. PLOS ONE 10 (5). <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4416705/>>. Viitattu 10.8.2023.

Prosessikuvaus: NIPT-tutkimus ennen pilottia



- Näyte saapuu laboratorioon:** Tutkittava näytetyyppi on plasma, mutta näytteet saapuvat kokoverenä. Näytteet saapuvat toisen kerroksen näytteiden vastaanottoon, josta näytteet haetaan NIPT-työpisteelle. Uusi näytesarja aloitetaan aina maanantaisin ja perjantaisin sen jälkeen, kun on käyty klo. 7.30 katsomassa, onko näytteiden vastaanottoon tullut uusia näytteitä. Näyteputkia tulee aina kaksi kappaletta, ensimmäisestä 1. Streck-putkesta tehdään analyysi, ja toinen 2. Streck-putki (varaputki) menee varastoputkeksi (Storage-putki) pakkaseen.
- Näytteen kirjaus QPati-ohjelmaan:** Näyte kirjataan näytteiden vastaanotossa ja tulostetaan paperinen lähete, jossa on tutkittavan esitiedot.

2.1 QPati-poiminta ja tietojen siirto LifeCycle-ohjelmaan: Näytesarjaan tulevien näytteiden valinta ja tietojen siirto LifeCycle-ohjelmaan. Näytteiden poiminta QPati-ohjelmasta, tietojen siirto Excel-tiedostoon ja vienti LifeCycle-ohjelmaan.

- Viivakooditarrojen tulostus: 2. Streck-putkille (varaputket), varastoputkille (Storage-putket) ja täytenäytteille (filler-näytteet).
- Extract-laitteen päivähuolto: Daily Maintenance -huolto. Maanantaina Extract-laite käynnistetään uudelleen aamulla ennen päivähuoltoa.
- Lämpöhaude päälle. Myöhemmin täytenäytteet ja uusintänäytteet -80°C pakkasesta lämpöhauteeseen sulatukseen 30 min. Muista, että eroteltu plasma säilyy vain 2 tuntia huoneenlämmössä.

3. Näytteen käsittely:

3.1 Sentrifugointi: Erotetaan verinäytteen komponentit toisistaan. Streck-näyteputket sentrifugoidaan 30 minuuttia RCF-arvolla 1300 x g ennen plasman erotusta. Perjantaina sentrifugiin ensin 2. Streck-putket ja tämän jälkeen myöhemmin analysoitavaksi menevät 1. Streck-putket. Maanantaina vain analysoitavaksi menevät 1. Streck-putket laitetaan sentrifugiin. Maanantain sarjan varastoputket valmistetaan ja sentrifugoidaan 2. Streck-putkista tiistaina. Näytteet säilyvät huoneenlämmössä erottelemattomina 5 päivää.

3.2 Plasman erotus (Extract-laite):

3.2.a. 1. Streck-putki (analysoitava putki) plasmalevyille: analyysiin menevälle 1. Streck-putkelle tehdään plasman erotus -ohjelma (Plasma separation -ohjelma), jolloin putkessa oleva plasma siirretään plasmalevyille (plasma plate). Tämän jälkeen plasmalevyt sentrifugoidaan 20 minuuttia RCF-arvolla 2400 x g.

3.2.b. 2. Streck-putki (varaputki) varastoputkeen: Ensin 2. Streck-putkelle tehdään plasman erotus -ohjelma, jolloin laite erottaa plasman plasmalevyille. Plasmalevyä sentrifugoidaan 20 minuuttia RCF-arvolla 2400 x g.

Tämän jälkeen tehdään varastoputkien valmistus -ohjelma (Storage tube preparation -ohjelma), jossa laite siirtää plasmalevyiltä plasman varastoputkeen. Lopuksi valmis varastoputki pakastetaan -80°C .

- Streck-putkista ylijääneet plasmat kerätään talteen uusiksi täytenäytteiksi, kirjataan (oma Excel-tiedosto) ja laitetaan -80°C pakaseen omaan laatikkoon (YlimX).

4. cfDNA-eristys (Extract-laite): Plasmasta eristetään soluvapaa DNA (cell free DNA, cfDNA).

Laitteen valmistelu ja analysointi: Ohjelma valitaan sen mukaan, onko eristettävä näyte plasmalevyillä ja/tai varastoputkessa. Maanantai aamu aloitetaan perjantain Extract-sarjan purkamisella, jonka jälkeen aloitetaan uusi Extract-sarja. Extract-sarjan valmistuttua cfDNA-levyt perjantailta ja maanantailta laitetaan Core-laitteelle. cfDNA-eritykseen tarvittavat tavarat ja reagenssit:

- a) Plasmalevyt (2 kpl).
- b) cfDNA-levy.
- c) Täytenäytteet ja varastoputket (uusintänäytteet).
- d) Kärjet.
- e) Reagenssit x 4: tarvittava määrä vaihtelee näytemäärän mukaan. Reagenssit: proteinaasi K (proteinase K), eluointipuskuri (elution buffer), magneettipartikkelit (magnetic beads) ja SDS-liuos (SDS solution). → Magneettipartikkelit tulee sekoittaa vortexilla, jotta magneettipartikkelit lähtevät pohjasta irti. Kaikki reagenssit käännellään 5 kertaa ja sekoitetaan enintään 1 sekunnin ajan Eppendorf-sentrifugissa.
- f) Käyttötavarat (labware): eluointiputket, reaktiosauvat ja reaktiolevyt (elution tubes, rod sleeves, reaction plates).

- g) Pesuliuos (wash solution) ja sidontapuskuri (binding buffer) viivakoodin skannaus ja vaihto, jos liuoksien määrä ei riitä näytemäärälle.

Maanantain Extract-sarjassa on 12 näytettä ja perjantain sarjassa on 28 näytettä (sis. potilasnäytteet ja täytenäytteet). Valmis cfDNA-levy säilyy +4°C 100 t.

- 5. Entsymaattiset reaktiot (Core-laite):** Entsymaattisten käsittelyjen kautta cfDNA:sta muodostuu kuvannettavia (leimattuja) RCP (rolling circle replication products) -partikkeleita.

Laitteen valmistelu ja analysointi: Core-laitteen päivähuolto ennen laitteen käyttöä. Core-laitteen analysoinnin aloitus, laitteeseen lisätään:

- a) Ruisku: kuvantamisvälineruisku (imaging medium syringe) ja säiliö: kuvantamisvälinesäiliö (imaging medium container).
- b) View-levyn tuki (View plate support) ja imukalvolevy (blotting membrane plate).
- c) View-levy (View plate) ja reaktiolevy (assay plate).
- d) Ensin cfDNA-levyt sentrifugoidaan 20 sekuntia RCF-arvolla 1000 x g, reagenssikasetti eli RC-kasetti (reagent cartridge), johon lisätään merkintäpuskuri (labelling buffer) D2 ja D3 paikkoihin, sentrifugoidaan 2 minuuttia RCF-arvolla 1000 x g ja kärkijätelevy laitetaan paikoilleen.
- e) Reagenssikaivot: pesupuskuri (wash buffer) 2 kpl, pesuaine (detergent) ja laimennuspuskuri (diluent buffer).
- f) Kärjet 300 ul ja 1000 ul.
- g) Kärkitelineet 50 ul.

Tämän jälkeen käynnistetään Core Assay -ohjelma. Maanantain Core-sarjaan menevät cfDNA-levyt ovat perjantain 28 näytteen Extract-sarjasta ja maanantain 12 näytteen Extract-sarjasta. Näin ollen Core-laitteelle menevä näytemäärä

on 40 näytettä. Core-laitteelle menevä ehdoton minimi näytemäärä on 36 näytettä, jolloin kaikkien näytteiden tulisi läpäistä laatuparametrit. Tämän vuoksi Core-laitteelle laitetaan usein 40 näytteen sarja. Core-laitteella maksiminäytemäärä on 48 näytettä (48 näytteen reagenssikasetti).

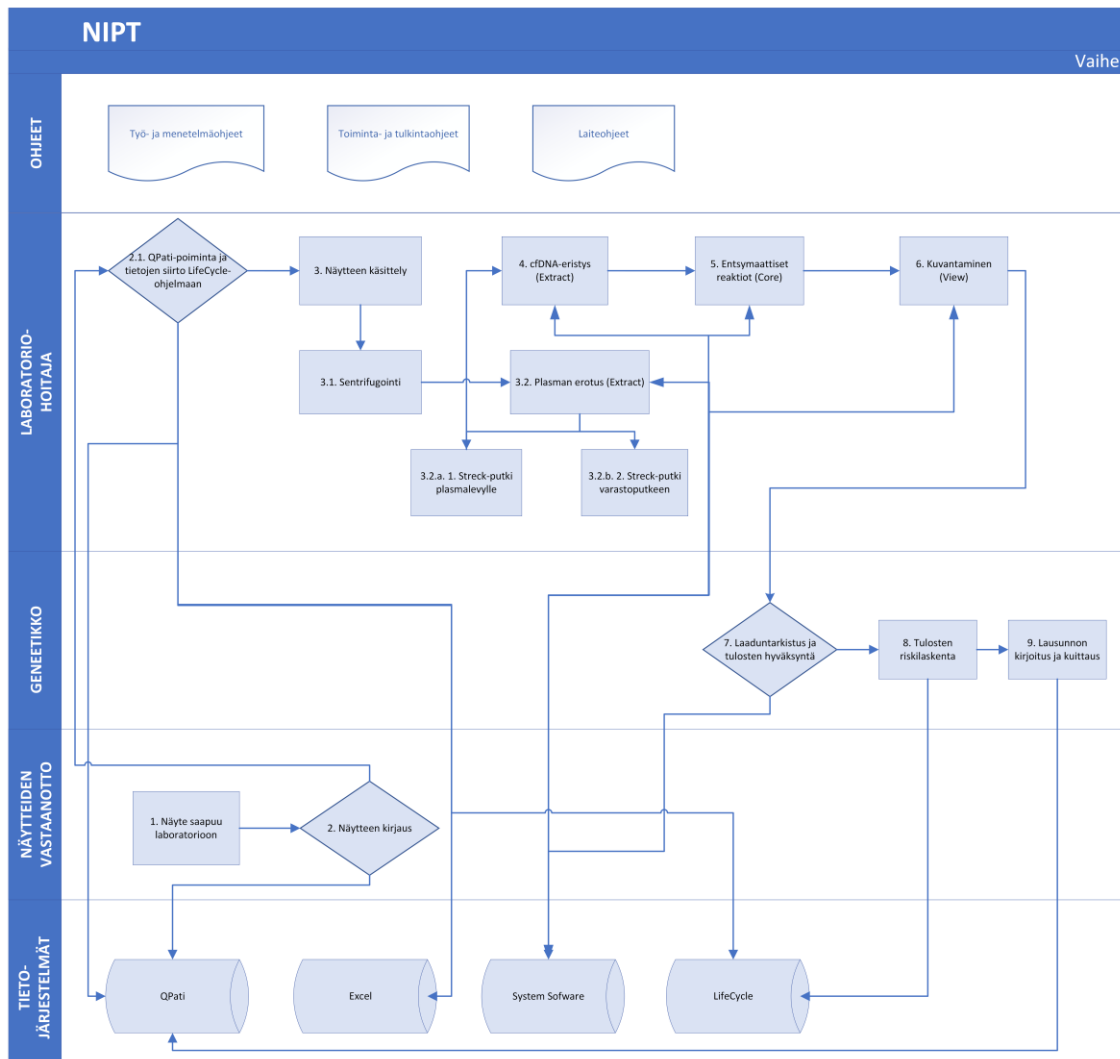
- 6. Kuvantaminen (View-laite):** Leimattujen RCP-partikkeleiden kuvantaminen ja laskeminen.

View-analysointi

- View-levyn (View plate) analysointi. View-levyn siirto View-laitteelle ja analysoinnin aloitus. View-levyä käsitellessä tulee olla hyvin varovainen, ettei kaivojen pohja mene rikki.
- Ennen View-levyn laittoa tulee tarkistaa, ettei View-laitteen päällä ole pölyä ja pölyt tulee pyyhkiä pois.

- 7. Laaduntarkistus ja tulosten hyväksyntä:** Tulokset ja laatuparametrit tarkastetaan ja hyväksytään System Software -ohjelmassa. Näytteet, jotka eivät täytä laatuparametreja, menevät uusintaan.
- 8. Tulosten riskilaskenta:** Saadut tulokset siirretään System Software -ohjelmasta LifeCycle-ohjelmaan, jossa tapahtuu trisomiariskin laskenta. Tutkimustulos ilmoitetaan z-arvona. Saadun z-arvon perusteella tutkittava saa korkean tai matalan riskin tutkitun trisomian suhteen. Tutkimus kattaa kolme yleisintä trisomiaa (21-, 18- ja 13-trisomiat).
- 9. Lausunnon kirjoitus ja kuittaus:** Lausunto ja mahdollinen asiakaskirje kirjoitetaan ja kuitataan QPati-ohjelmassa.

Prosessikuvaus: NIPT-tutkimus pilotin aikana



- Näyte saapuu laboratorioon:** Tutkittava näytetyyppi on plasma, mutta näytteet saapuvat kokoverenä. Näytteet saapuvat toisen kerroksen näytteiden vastaanottoon, josta näytteet haetaan NIPT-työpisteelle. Uusi näytesarja aloitetaan aina, kun näytteitä on sarjaan riittävästi. Sarjan aloituksessa huomioidaan se, että yksi cfDNA-levy säilyy noin 100 tuntia, ja Core-laitteelle mahtuu kerralla 3 cfDNA-levyä. Core-laitteella analysointia voidaan tehdä 40–84 näytteen sarjoilla. Näyteputkia tulee aina kaksi kappaletta, ensimmäisestä 1. Streck-putkesta tehdään analyysi, ja toinen 2. Streck-putki (varaputki) menee varastoputkeksi (Storage-putki) pakkaseen.

2. Näytteen kirjaus QPati-ohjelmaan: Näyte kirjataan näytteiden vastaanotossa ja tulostetaan paperinen lähete, jossa on tutkittavan esitiedot. Näytteet erotellaan pilottinäytteiksi ja rutiininäytteiksi, kummallekin on omat lähetteet ja erilliset näytekoodit. Pilotin aikana priorisoidaan rutiininäytteet, koska niille on määrätty lyhyempi vastausaika (ns. kiireelliset).

2.1 QPati-poiminta ja tietojen siirto LifeCycle-ohjelmaan: Näytesarjaan tulevien näytteiden valinta ja tietojen siirto LifeCycle-ohjelmaan. Näytteiden poiminta QPati-ohjelmasta, tietojen siirto Excel-tiedostoon ja vienti LifeCycle-ohjelmaan.

- Viivakooditarrojen tulostus: 2. Streck-putkille (varaputket) ja varastoputkille (Storage-putki).
- Extract-laitteen päivähuolto: Daily Maintenance-huolto. Maanantaina Extract-laite käynnistetään uudelleen aamulla ennen päivähuoltoa.
- Lämpöhaude päälle, jos sarjaan tulee näytteitä pakkasesta. Uusinta-näytteet/pakkasessa olevat analyysiin menevät näytteet -80°C pakkasesta lämpöhauteeseen 30 min. Muista, että eroteltu plasma säilyy vain 2 tuntia huoneenlämmössä.

3. Näytteen käsittely:

3.1 Sentrifugointi: Erotetaan verinäytteen komponentit toisistaan. Streck-näyteputket menevät sentrifugiin 30 minuuttia RCF-arvolla 1300 x g ennen plasman erotusta. Näytteet laitetaan sentrifugiin Extract-laitteen cfDNA-eristyspäivänä (1. Streck-putket). 2. Streck-putket laitetaan sentrifugiin päivinä, jolloin tehdään varastoputkien valmistus -ohjelma. Näytteet säilyvät huoneenlämmössä erottelemattomina 5 päivää.

3.2 Plasman erotus (Extract-laite):

3.2.a. 1. Streck-putki (analysoitava putki) plasmalevyille: analyysiin menneville Streck-putkelle tehdään plasman erotus -ohjelma (Plasma separation -ohjelma), jolloin putkessa oleva plasma siirretään plasmalevyille

(plasma plate). Tämän jälkeen plasmalevyt sentrifugoidaan 20 minuuttia RCF-arvolla 2400 x g.

3.2.b. 2. Streck-putki (varaputki) varastoputkeen: Ensin 2. Streck-putkille tehdään plasman erotus -ohjelma, jolloin laite erottaa plasman plasmalevyille. Plasmalevyä sentrifugoidaan 20 minuuttia RCF-arvolla 2400 x g. Tämän jälkeen tehdään varastoputkien valmistus -ohjelma (Storage tube preparation -ohjelma), jossa laite siirtää plasmalevyiltä plasman varastoputkeen. Lopuksi valmis varastoputki pakastetaan -80°C.

4. cfDNA eristys (Extract-laite): Plasmasta eristetään soluvapaa DNA (cell free DNA, cfDNA).

Laitteen valmistelu ja analysointi: Valitaan ohjelma sen mukaan, onko eristettävä näyte plasmalevyillä ja/tai varastoputkessa. Ensin aloitetaan Extract-sarjan purkamisella, jos Extract-laitteella on ollut edellinen cfDNA-eristys. Tämän jälkeen aloitetaan uusi Extract-sarja. Extract-laitteelle voidaan laittaa maksimissaan 48 näytteen sarja sekä eristykseen että plasman erotteluun. cfDNA-eritykseen tarvittavat tavarat ja reagenssit:

- a) Plasmalevy/-t (yleensä 2 kpl).
- b) cfDNA-levy.
- c) Varastoputket (uusintänäytteet).
- d) Kärjet.
- e) Reagenssit x 4: tarvittava määrä vaihtelee näytemäärien mukaan eli kuinka paljon näytteitä sarjoissa on. Reagenssit: proteinaasi K (proteinaasi K), eluointipuskuri (elution buffer), magneettipartikkelit (magnetic beads) ja SDS-liuos (SDS solution). → Magneettipartikkelit tulee sekoittaa vortexilla, jotta magneettipartikkelit lähtevät pohjasta irti. Kaikki reagenssit käännellään 5 kertaa ja sekoitetaan enintään 1 sekunnin ajan Eppendorf-sentrifugissa.

- f) Käyttötavarat (labware): eluointiputket, reaktiosauvat ja reaktiolevyt (elution tubes, road sleeves, reaction plates).
- g) Pesuliuos (wash solution) ja sidontapuskuri (binding buffer) viivakoodin skannaus ja vaihto, jos liuksen määrä ei riitä näytemäärälle.

Extract-sarja tehdään sen mukaan, kuinka paljon näytteitä kertyy päivän tai viikon aikana. Extract-sarja voi koostua 1–48 näytteestä, mutta yleensä pyritään analysoimaan näytteet 12, 24, 36 tai 48 näytteen sarjoilla reagenssien säästämiseksi. Extract-sarja sisältää pilotti-, rutiini- ja mahdolliset uusintänäytteet. Sarjojen suunnittelussa tulee huomioida Core-laitteen reagenssikasetin koko. Core-laitteen reagenssikasettia on kahta eri kokoa, 48- ja 84-näytteen reagenssikasettia. Core-laitteen reagenssikasetin näytemäärää ei saa ylittää, koska Core-laite ei pysty aloittamaan analysointia, jos näytemäärä ylittyy. Valmis cfDNA-levy säilyy +4°C 100 t.

- 5. Entsymaattiset reaktiot (Core-laite):** Entsymaattisten käsittelyjen kautta cfDNA:sta muodostuu kuvannettavia (leimattuja) RCP (rolling circle replication products) -partikkeleita.

Laitteen valmistelu ja analysointi: Core-laitteen päivähuolto. Core-laitteen analysoinnin aloitus, laitteeseen lisätään:

- a) Ruisku: kuvantamisvälineruisku (imaging medium syringe) ja säiliö: kuvantamisvälinesäiliö (imaging medium container).
- b) View-levyn tuki (View plate support) ja imukalvovevy (blotting membrane plate).
- c) View-levy (View plate) ja reaktiolevy (assay plate).
- d) cfDNA-levyt sentrifugoidaan ensin 20 sekuntia RCF-arvolla 1000 x g, reagenssikasetti eli RC-kasetti (reagent cartridge), johon lisätään merkintäpuskuri (labelling buffer) D2 ja D3 paikkoihin, sentrifugoidaan 2 minuuttia RCF-arvolla 1000 x g ja kärkijätelevy laitetaan paikoilleen.

- e) Reagenssikaivot: pesupuskuri (wash buffer) 2 kpl, pesuaine (detergent) ja laimennuspuskuri (diluent buffer).
- f) Kärjet 300 ul ja 1000 ul.
- g) Kärkitelineet 50 ul.

Tämän jälkeen käynnistetään Core Assay -ohjelma. Ohjelma käynnistetään, kun näytteitä on 40–84 (36 näytettä ehdoton minimi). Yleensä Core-laitteen analysointi aloitetaan vasta kun on täysi 48 tai 84 näytteen ja/tai 3 cfDNA-levyn sarja.

- 6. Kuvantaminen (View-laite):** Leimattujen RCP-partikkeleiden kuvantaminen ja laskeminen.

View-analysointi

- View-levyn (View plate) analysointi. View-levyn siirto View-laitteelle ja analysoinnin aloitus. View-levyä käsitellessä tulee olla hyvin varovainen, ettei kaivojen pohja mene rikki.
- Ennen View-levyn laittoa tulee tarkistaa, ettei View-laitteen päällä ole pölyä ja pölyt tulee pyyhkiä pois.

- 7. Laaduntarkistus ja tulosten hyväksyntä:** Tulokset ja laatuparametrit tarkastetaan ja hyväksytään System Software -ohjelmassa. Näytteet, jotka eivät täytä laatuparametreja, menevät uusintaan.
- 8. Tulosten riskilaskenta:** Saadut tulokset siirretään System Software -ohjelmasta LifeCycle-ohjelmaan, jossa tapahtuu trisomiariskin laskenta. Tutkimustulos ilmoitetaan z-arvona. Saadun z-arvon perusteella tutkittava saa korkean tai matalan riskin tutkitun trisomian suhteen. Tutkimus kattaa kolme yleisintä trisomiaa (21-, 18- ja 13-trisomiat).
- 9. Lausunnon kirjoitus ja kuittaus:** Lausunto ja mahdollinen asiakaskirje kirjoitetaan ja kuitataan QPati-ohjelmassa.

TIEDOTE TUTKIMUKSESTA

NIPT-tutkimus: Varautuminen väestötason seulontaan genetiikan laboratoriossa - prosessikuvaus muuttuvasta työprosessista.

Pyyntö osallistua tutkimukseen

Teitä pyydetään mukaan tutkimukseen, jossa tutkitaan NIPT-työprosessia ja prosessin muuttumista näytemäärän kasvaessa HUSLAB diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratoriossa. Olemme arvioineet, että sovellette tutkimukseen, koska olette työskennelleet genetiikan laboratoriossa NIPT-tutkimuksen parissa. Tämä tiedote kuvaa tutkimusta ja teidän osuuttanne siinä. Pehdyttyänne tähän tiedotteeseen teille järjestetään mahdollisuus esittää kysymyksiä tutkimuksesta, jonka jälkeen teiltä pyydetään suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

Vapaaehtoisuus

Tutkimukseen osallistuminen on täysin vapaaehtoista. Kieltäytyminen ei vaikuta kohteluunne tai asemaanne HUSLAB genetiikan osaston työntekijänä. Voitte myös keskeyttää tutkimuksen koska tahansa syytä ilmoittamatta. Mikäli keskeytätte tutkimuksen tai peruutatte suostumuksen, teistä keskeyttämiseen ja suostumuksen peruuttamiseen mennessä kerättyjä tietoja ja näytteitä voidaan käyttää osana tutkimusaineistoa.

Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on tuottaa HUSLAB genetiikan laboratoriolle prosessikuvaus NIPT-tutkimuksen näyteprosessista. Tutkimuksen avulla saadaan lisätietoa NIPT-näyteprosessista, ja työprosessin muuttamisesta näytemäärän kasvaessa.

Tutkimuksen toteuttajat

Toimeksiantajana tutkimuksessa toimii HUSLAB diagnostiikkakeskuksen genetiikan laboratorio. Tutkimus tehdään osana Metropolia Ammattikorkeakoulun AMK-opinnäytetyönä.

Tutkimusmenetelmät ja toimenpiteet

Tutkimukseen osallistuva työntekijä perehdyttää opinnäytetyöntekijöitä NIPT-tutkimusprosessiin. Tutkimukseen osallistumisen pituus riippuu tutkimukseen osallistuvan työntekijän työvuoroista. Tutkimuksessa tehdään NIPT-työprosessista työpäiväkirjaa. Lisäksi pyytäisimme perehdyttäjiä osallistumaan opinnäytetyön prosessinkuvauksen pohtimiseen opinnäytetyöntekijöiden kanssa. Tutkimuksessa ei kerätä henkilötietoja.

Kustannukset ja niiden korvaaminen

Tutkimukseen osallistuminen ei maksa teille mitään. Osallistumisesta ei myöskään makseta erillistä korvausta. Perehdytys tutkimusta koskevaan työpisteeseen toteutetaan tutkimukseen osallistuvan työntekijän työajalla.

Tutkimustuloksista tiedottaminen

Tutkimustulokset julkaistaan Theseus-tietokannassa osana AMK-opinnäytetyötä.

Tutkimuksen päätyminen

Myös tutkimuksen suorittaja voi keskeyttää tutkimuksen, mikäli opinnäytetyötä ei suoriteta loppuun asti tai sen rajaus tai aihe muuttuu kesken opinnäytetyöprosessin.

Lisätiedot

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

Tutkijoiden yhteystiedot

Tutkija / opinnäytetyöntekijä

Nimi: Camilla Koski

Puh: [REDACTED]

Sähköposti: [REDACTED]

Tutkija / opinnäytetyöntekijä

Nimi: Veronika Leinonen

Puh: [REDACTED]

Sähköposti: [REDACTED]

Tutkimuksesta vastaa / opinnäytetyön ohjaaja

Titteli: yliopettaja, tutkintovastaava

Nimi: Riitta Lumme

Metropolia Ammattikorkeakoulu Oy / yksikkö

Puh: [REDACTED]

Sähköposti: [REDACTED]

Suostumus tutkimukseen

Tutkimuksen nimi: NIPT-tutkimus: varautuminen väestötason seulontaan genetiikan laboratoriossa – prosessikuvaus muuttuvasta työprosessista.

Tutkimuksen toteuttaja: Metropolia Ammattikorkeakoulu Oy/ Camilla Koski [REDACTED]
[REDACTED] Veronika Leinonen [REDACTED] /Ohjaava opettaja:
Riitta Lumme [REDACTED]

Minua _____ on pyydetty osallistumaan yllä mainittuun tutkimukseen, jonka tarkoituksena on opinnäytetyön tekeminen NIPT-tutkimuksesta. Opinnäytetyössä kuvataan NIPT-työprosessia ja prosessin muuttumista näytemäärän kasvaessa genetiikan laboratoriossa.

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

Olen saanut tiedot tutkimukseen mahdollisesti liittyvästä henkilötietojen keräämisestä, käsittelystä ja luovuttamisesta ja minun on ollut mahdollista tutustua tutkimukseen liittyvään tietosuojaselosteeseen.

Minua ei ole painostettu eikä houkuteltu osallistumaan tutkimukseen.

Minulla on ollut riittävästi aikaa harkita osallistumistani tutkimukseen.

Ymmärrän, että osallistumiseni on vapaaehtoista ja että voin peruuttaa tämän suostumukseni koska tahansa syytä ilmoittamatta. Olen tietoinen siitä, että mikäli keskeytän tutkimuksen tai peruutan suostumukseni, minusta keskeyttämiseen ja suostumukseni peruuttamiseen mennessä kerättyjä tietoja ja näytteitä voidaan käyttää osana tutkimusaineistoa.

Allekirjoituksellani vahvistan osallistumiseni tähän tutkimukseen.

Jos tutkimukseen liittyvien henkilötietojen käsittelyperusteena on suostumus, vahvistan allekirjoituksellani suostumukseni myös henkilötietojeni käsittelyyn. Minulla on oikeus peruuttaa suostumukseni tietosuojaselosteessa kuvatulla tavalla.

_____ , _____ . _____ . _____

Allekirjoitus:

Nimenselvennys:

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