



Pauli Kaitila

Kaliumin ja natriumin määritysten verifiointi Indiko Plus-analysaattorille

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto

Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma

Opinnäytetyö

12.5.2024

Tekijä	Pauli Kaitila
Otsikko	Kaliumin ja natriumin määritysten verifiointi Indiko Plus-analysaattorille
Sivumäärä	23 sivua
Aika	12.5.2024
Tutkinto	Sosiaali- ja terveysalan ammattikorkeakoulututkinto
Tutkinto-ohjelma	Bioanalytiikan tutkinto-ohjelma
Ohjaajat	Lehtori Kaisa Rajakylä Lehtori Kirsi-Marja Kartastenpää-Wihlman

Opinnäytetyön tarkoituksena oli kaliumin ja natriumin määritysten verifiointi Metropolia ammattikorkeakoulun Indiko Plus-analysaattorille. Tavoitteina oli selvittää tuottaako analysaattori luotettavia tuloksia, ovatko ne toistettavissa, sekä avata hiukan itse verifiointiprosessia.

Kaliumin ja natriumin määrityksiä käytetään yleisesti neste-, elektrolyytti- ja happo-emästasapainon ja niiden häiriöiden seurantaan. Näihin mahdollisesti liittyviä tiloja ovat esimerkiksi sydän- ja verisuonitaudit ja munuaisten vajaatoiminta.

Kliinisen laboratorion menetelmät täytyy varmentaa käyttötarkoituksiinsa sopiviksi ensin validoinnilla, jolla todennetaan menetelmän antavan luotettavia tuloksia, sekä myöhemmin loppukäyttäjän suorittamalla verifioinnilla, jolla varmennetaan, pystytäänkö samalla menetelmällä täyttämään validoinnin asettamat vaatimukset, eli saamaan käytännössä samanlaatuisia sekä toistettavia tuloksia.

Verifiointiin tulostason vertailua varten oli oppilaitokselle saatu potilasnäytteitä referenssilaboratoriosta, jossa ne oli kerätty ja analysoitu samaa menetelmää käyttäen. Ne mitattiin oppilaitoksella uudestaan ja tuloksia verrattiin aiempiin. Tulosten toistettavuutta, eli tarkkuutta mitattiin tunnetun pitoisuuden omaavilla näytesarjoilla.

Näytteet analysoitiin ja tulokset käsiteltiin tilastollisin menetelmin. Tulosten perusteella analysaattori soveltuu hyvin opetuskäyttöön, mutta mahdollisia potilas-/asiakasnäytteitä voisi harkita potilasnäytevertailun suorittamista uudestaan.

Avainsanat	verifiointi, kalium, natrium, Indiko Plus-analysaattori
------------	---

Author	Pauli Kaitila
Title	Verification of determinations of potassium and sodium for the Indiko Plus-analyzer
Number of Pages	23 pages
Date	12 May 2024
Degree	Bachelor of Health Care
Degree Programme	Biomedical Laboratory Science
Instructors	Kaisa Rajakylä, Senior Lecturer Kirsi-Marja Kartastenpää-Wihlman, Senior Lecturer
<p>The purpose of the thesis was the verification of determinations of potassium and sodium for Indiko Plus-analyzer (of Metropolia University of applied Sciences). The aims were to determine whether the analyzer produces reliable results, if they are reproducible and also to describe the verification process.</p> <p>Determinations of potassium and sodium are commonly used to diagnose and monitor disorders of fluid, electrolyte and acid-base balances. Conditions possibly related to these include for example kidney and cardiovascular diseases.</p> <p>The methods of testing/assays of a clinical laboratory must be certified as suitable for their intended use first by validation, where it is confirmed that the method produces reliable results, and later by verification performed by the end user, where it is verified whether the same method is able to meet the requirements set by the validation, i.e. to obtain results of the same quality in practice.</p> <p>For the verification patient samples were received from a reference laboratory, where they had been collected and analyzed using an analyzer of a same model. They were measured again at Metropolia and the results were compared with previous ones. The repeatability of the results, i.e. the accuracy, was measured with sample sets of known concentration.</p> <p>The results were processed using statistical methods. Judging by these, the analyzer is suitable for teaching purposes, but for certainty, the comparison tests with patient samples could be performed again.</p>	
Keywords	verification, potassium, sodium, Indiko Plus-analyzer

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Kliinisen laboratorion laadunhallinta	1
2.1	Validointi	2
2.2	Verifointi	2
2.3	Keskeisiä verifiointissa käytettyjä käsitteitä	2
2.4	ISO 15189	3
2.5	Sisäinen laadunvarmistus	4
2.6	Ulkoinen laadunvarmistus	4
2.7	Vakiointi ja kontrollit	4
2.8	Lasketut parametrit	5
2.8.1	Sarjan sisäinen ja sarjojen välinen toistettavuus	5
2.8.2	Potilasnäytevertailu	5
3	Tutkimukset ja tutkimusmenetelmä	6
3.1	Kalium	6
3.2	Natrium	6
3.3	Indiko Plus-analysaattori	7
3.3.1	Ioniselektiivinen elektrodi ISE	8
4	Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset	8
5	Toteutus	9
5.1	Kvantitatiivinen tutkimusmenetelmä	9
5.2	Analysointi	9
6	Tulokset ja tulosten tarkastelu	10
6.1	Potilasnäytevertailu	10
6.2	Sarjan sisäinen toistettavuus	14
6.3	Sarjojen välinen toistettavuus	16
6.4	Luotettavuuden kriteerit	17
6.5	Pohdinta	18
6.6	Eettiset näkökulmat	19
6.7	Ammatillinen kehittyminen	20
	Lähteet	21

1 Johdanto

Laboratoriolla on merkittävä rooli niin sairauksien diagnosoinnissa, toimivan hoidon määräämisessä, kuin hoidon tehon sekä yleisen voinnin seurannassakin. Jotta laboratorio voisi luotettavasti vastata näihin tarpeisiin, pitää käytössä olla erilaisia laadunhallintajärjestelyitä. Verifiointi on menettely, jolla aikaisemmin validoitu ("täyttää kriteerit") menetelmä varmennetaan luotettavaksi sitä käyttöön ottavassa laboratoriossa.

Metropolian (AMK) Indiko Plus-analysaattori on toiminnaltaan validoitu mutta ei vielä verifioitu kalium- ja natriumionien analyysien suhteen. Opinnäytetyön aihe saatiinkin oppilaitokselta. Laitteen valmistajan suorittama validointi arvioi soveltuuko menetelmä haluttuun käyttötarkoitukseen. Laboratorion vastuulle jää verifiointi, joka on validointia kevyempi prosessi ja jolla varmistetaan valmistajan ilmoittama soveltuvuus. Molempien taustalla vaikuttaa lääketieteellisten ja kliinisten laboratorioden laadunhallintastandardi ISO 15189. Opinnäytetyössä pyrittiin selvittämään mittaako Metropolian Indiko Plus-analysaattori luotettavia sekä toistettavia tuloksia kaliumin ja natriumin määrityksissä, sekä miten potilasnäytteistä saadut tulokset vertautuivat referenssilaboratoriossa niistä aiemmin mitattuihin tuloksiin.

Elektrolyytit, kuten tässä käsiteltävät kalium ja natrium, ovat elintärkeitä peruselintoinnoille. Ne mahdollistavat hermoston ja lihaksiston toimintaa johtamalla sähköimpulsseja aktiopotentiaalien avulla sekä myös pitävät yllä solujen sisä- ja ulkopuolten välistä nestetasapainoa (Shrimaker & Bhattarai 2023). Riippuen yhteydestä, niitä kutsutaan myös elimistön suoloiksi tai mineraaleiksi. Kehon nesteisiin, kuten vereen tai virtsaan liuenneina ne ovat ioneina kantaen joko positiivista tai negatiivista sähkövarausta. Niiden pitoisuuksien häiriöt aiheuttavat erilaisia oireita lihasheikkoudesta sekä rytmittettä nestetasapainon häiriöihin. Elimistön elektrolyyttipitoisuuksien määrittäminen kuuluu myös useiden sairauksien seurantaan (Pelttari 2023.)

2 Kliinisen laboratorion laadunhallinta

Kliinikoiden Saksassa ja Yhdysvalloissa tekemien tutkimusten mukaan 60–70 %:ssa tapauksista kliiniseen päätöksentekoon niin sairaalaympäristössä, kuin sen ulkopuolellakin vaikuttivat laboratoriotulokset. Myös tutkitun tiedon mukaan 80 % kliinisistä ohjeistuksista, joilla pyritään diagnoosiin tai sairauden hallintaan, vaativat laboratoriotutkimuksia. Vähentääkseen laboratorioden välillä olevia eroavaisuuksia tuloksissa ja niistä

johtuvia vääriä tulkintoja, täytyy taustalla vaikuttaa myös hyvin suunnitellut ja toteutetut sisäiset ja ulkoiset laadunhallintamenettelyt (Badric 2021.)

2.1 Validointi

Validoinnilla, jonka tässä tapauksessa on suorittanut valmistaja, tarkoitetaan menettelyä, jolla varmennetaan, että laite tai menetelmä soveltuu käyttötarkoitukseensa. Laitteella saatavien tulosten tulee esimerkiksi täyttää lain ja säännöksiin vaatimukset, olla käyttötarkoituksen mukaisia sekä vastata asiakkaiden tarpeisiin. (Hägg 2016: 7.) Tässä tapauksessa Indiko Plus-analysaattorin on aikaisemmin, ehkä valmistajan toimesta varmennettu määrittävän luotettavasti ja toistettavasti veriplasman kalium- ja natriumionien pitoisuudet.

2.2 Verifiointi

Verifiointi on validointia suppeampi menetelmä, jolla varmennetaan käyttöön otettavan mittausmenetelmän täyttävän sille validoinnissa asetetut vaatimukset. Verifiointi suoritetaan usein esimerkiksi otettaessa käyttöön uutta mittausmenetelmää, joka on jo muualla käytössä ja aiemmin validoitu, usein valmistajan toimesta. Kun validoinnilla testataan, saadaanko menetelmällä luotettavia tuloksia, jää verifiointin tehtäväksi varmistaa toimiiko sama menetelmä luotettavasti myös toisaalla (Theodorsson 2012.) Verifiointi suoritetaan erikseen jokaiselle laboratorion laitteelle (Hägg 2016: 8.) Verifiointi aloitetaan yleensä erillisellä verifiointisuunnitelmalla, johon kirjataan sekä testauksen parametrit ja laatukriteerit, että myös aikataulut, tekijä, tarkistaja, hyväksyjä sekä muut olennaiset tiedot. Tämän opinnäytetyön kohdalla verifiointisuunnitelmaa sekä noudatettiin että täydennettiin verifiointiprosessin edessä.

2.3 Keskeisiä verifiointissa käytettyjä käsitteitä

Toistettavuus tarkoittaa tässä täsmällisyyttä, joka saavutetaan tekemällä määritykset samoissa olosuhteissa rinnakkaismäärityksin eri pitoisuuksilla. Verifiointissa toistettavuudella tarkoitetaan siis kykyä tuottaa tasalaatuisia tuloksia toistuvissa mittauksissa. Yleensä sarjojen välinen vaihtelu on hieman suurempaa kuin sarjojen sisäinen. Vaihtelun kasvaessa huomattavaksi, voidaan syytä lähteä etsimään sarjojen välillä mahdollisesti eroavaisuuksia omaavista analyysitekijöistä, kuten olosuhteet ja näytemateriaalin homogeenisyys, sillä eroja näissä ei sarjojen sisällä pitäisi olla. Tuloksista lasketaan keskiarvo, keskihajonta sekä variaatiokerroin. (Hiltunen ym. 2011: 19.)

Spesifisyys kertoo menetelmän kyvystä tuottaa mittaustuloksia ainoastaan tutkittavalle analyytille mahdollisista häiritsevistä, kuten näytteiden laatuun tai mittausolosuhteisiin liittyvistä tekijöistä huolimatta. Läheinen käsite **selektiivisyys** taas kuvaa useampaa suuretta mittaavan menetelmän kykyä pitää mittaustulokset riippumattomana toisistaan (Hägg 2016: 29–30.) Tämän opinnäytetyön yhteydessä spesifisyys liittyy näytemateriaalin laatutekijöihin ja niiden mahdolliseen vaikutukseen mittauksissa ja selektiivisyys taas ioniselektiiviseen mittausmenetelmään.

Systemaattinen virhe pysyy mittausta toistettaessa vakiona/samanlaisena samoissa olosuhteissa tai on niistä ennustettavasti riippuvainen (Hägg 2016: 34.) Systemaattinen virhe tulee verifiointissa esiin lähinnä toistettavuutta määritettäessä.

Satunnaisvirhe ilmenee myös usein toistettavissa mittauksissa ja näkyy esimerkiksi kontrollitulosten sijoittumisina sattumanvaraisesti keskiarvon ympärille sekä kontrollirajojen ylittämisinä. Ne johtuvat usein ongelmista näytteiden käsittelystä, lämpötilasta tai taustakohinasta. Satunnaisvirheiden suuruus mitataan keskihajontana sekä variaatio-kertoimena (Theodorsson 2012.)

Mittauksen **poikkeama/harha (bias)** on tuloksen ja teoreettisen arvon tai standardimenetelmälle sovitun arvon ero (Hägg 2016: 22.) Poikkeama siis johtuu systemaattisesta virheestä mittaustekniikassa ja/tai olosuhteissa.

Mittaustulosten laatua kuvaavat peruskäsitteet muodostavat yhdessä lopullisen **mittausepävarmuuden**; systemaattinen virhe kuvaa siis oikeellisuutta ja satunnainen virhe taas toistotarkkuutta. Mittausepävarmuus määrittelee rajat, joiden välissä oikea arvo on tietyllä todennäköisyydellä (Hägg 2012: 23–24.)

2.4 ISO 15189

ISO eli International Standard for Standardization on perustettu 1947 ja sen päämaja sijaitsee Sveitsin Genevessä. Se on voittoa tavoittelematon standardisointijärjestö, joka kehittää konsensuskseen perustuvia kansainvälisiä standardeja, ohjeita ja vaatimuksia, joiden avulla varmistetaan materiaalien, menetelmien ja palvelujen soveltuvuus tarkoituksiinsa.

ISO 15189 on kansainvälinen kliinisten laboratorioden laadunhallintastandardi, jonka avulla laboratoriot voivat ylläpitää ja kehittää omia laadunhallintajärjestelmiään sekä arvioida omaa pätevyyttään. (SFS-EN ISO 15189:2022).

Standardi asemoi potilaan laadukkaan hoidon laboratoriopalveluiden päätavoitteeksi. Tämän saavuttamiseksi keinoina ovat niin toiminnan järjestämisen, vastuullisuuden kuin myös teknisen laadun jatkuva varmentaminen ja kehittäminen. Tutkimusmenetelmiä arvioimalla pyritään tulosten oikeellisuuteen. Analyttisen vaiheen osalta ISO 15189 sisältää täytettäviä vaatimuksia menetelmien validoinnille sekä verifiointille. (Antonelli & Padoan & Aita & Sciacovelli & Plebani 2017.)

Standardi asettaa siis tietyt pakolliset vaatimukset menetelmille laboratorion laadunhallintaa koskien, mutta näiden käytännön suorittamisen menetelmät perustuvat enemmän laboratorioiden henkilökunnan ammattitaidolliseen arviointiin – toisin sanoen ovat mukautettavissa käyttötarkoitukseensa (Roelofsen-de Beer ym. 2019.)

2.5 Sisäinen laadunvarmistus

Laboratorioiden väliset vertailumittaukset eivät voi korvata sisäistä laadunvarmistusta. Jotta varmistutaan siitä, ettei todettu käytetyn menetelmän mittausepävarmuus ylity päivittäisissä mittauksissa tarvitaan sisäistä laadunvarmistusta. Esimerkiksi tunnetun pitoisuuden omaavien (kontrolli)näytteiden analysointien avulla suoritetaan sekä sarjojen sisäisen, että niiden välisen toistettavuuden arvioimista (Hiltunen & Linko & Hemminki, Hägg & Järvenpää & Simonen & Kärhä 2011: 64–65.)

2.6 Ulkoinen laadunvarmistus

Mittaustulosten oikeellisuutta varmistetaan myös vertailunäytteillä. Tunnetun pitoisuuden omaavia näytteitä mitataan analyttien suhteen ja tuloksia verrataan referenssilaboratorion saamiin tuloksiin (Hiltunen ym. 2011: 67–68.) Tässä opinnäytetyössä käytetyt näytteet olivat potilasnäytteitä, joita referenssilaboratorio oli ottanut talteen mittauksen jälkeen kalium- ja natriumpitoisuuksien perusteella.

2.7 Vakiointi ja kontrollit

Vakioliuoksilla annetaan tuleville referenssiarvot, joista analysaattori laskee vakiokuvaajan. Vakioista saatavien arvojen pitää vastata valmistajan ilmoittamia arvoja. Näytteiden pitoisuudet analysaattori laskee tähän verraten. Kontrolliliuoksilla, joissa myös on tunnetut pitoisuudet varmistetaan vakioinnin oikeellisuus sekä näytteistä saatavien tulosten luotettavuus (WHO 2011: 79.) Kontrolliliuoksina toimivat Nortrol joka pitoisuudet ovat viiterajojen sisällä ja Abtrol jonka pitoisuudet taas viiterajojen ulkopuolella, edustaen patologisia arvoja.

2.8 Lasketut parametrit

2.8.1 Sarjan sisäinen ja sarjojen välinen toistettavuus

Keskiarvo (\bar{x}) kertoo mihin muuttujan jakauman keskikohdan, keskihajonnan (s) taas kuvatessa miten nämä muuttujan arvot sijoittuvat keskiarvon ympärille. Variaatiokerroin ($CV\%$) on tilastollinen hajontaluku, joka ottaa huomioon tasoerot; keskiarvon vaikutus saadaan skaalattua pois suhteuttamalla hajonta siihen ($100 \cdot s/\bar{x}$) (Tilastokeskus.)

2.8.2 Potilasnäytevertailu

Vertailtaessa kahden eri laboratorion tai menetelmän välisiä tuloseroja käytetään usein kahta menetelmää; lineaarista regressiota ja siitä ilmenevää korrelaatiota sekä Bland-Altman-analyysiä.

Lineaarisen regression avulla voidaan tutkia esimerkiksi yhden muuttujan vaikutusta toiseen muuttujaan. Suoran yhtälössä $y = bx + c$, jossa y on Metropolian laitteen tulos, kulmakerroin b kertoo, paljonko y muuttuu, kun x eli referenssilaboratorion tulos kasvaa yhdellä. Vakiotermin c taas kertoo paljonko y olisi, jos referenssilaboratorion tulos olisi nolla (KvantiMOTV 2008.)

Korrelaatio, tässä Pearsonin korrelaatiokerroin, kuvaa muuttujien välistä lineaarisen riippuvuuden voimakkuutta; korrelaatiokertoimen ollessa nolla (0), ei riippuvuutta ole lainkaan ja sen ollessa yksi (1), riippuvuus on täydellistä. R^2 eli korrelaatiokertoimen neliö kertoo kuinka paljon (%) selittävä muuttuja (tässä referenssilaitte) selittää selitettävän muuttujan (Metropolian analysaattori) varianssista (KvantiMOTV 2004.) R^2 kuvaa tässä kuinka hyvin referenssilaitteen tulokset ennustavat verifioitavan laitteen tuloksia.

Kliinisten laboratorioden täytyy usein vertailla menetelmiä keskenään. Niiden mittaus-tuloksiin sisältyy aina jonkinasteinen virhe, jolloin voi olla hyödyllistä arvioida niiden yhdenmukaisuutta. Bland-Altman-analyysia käytettäessä ei mitata niinkään korrelaatiota, joka kertoo menetelmien riippuvuudesta toisiinsa, vaan ovatko menetelmien väliset tuloserot merkittäviä. Hajontakuviassa kahden eri menetelmän tai laitteen tulosten ero suhteutetaan niiden keskiarvoon (Giavarina 2015.)

3 Tutkimukset ja tutkimusmenetelmä

3.1 Kalium

Kalium on tärkein solunsisäisistä kationeista. Se on tärkeä tekijä kalvojännitteen muutoksissa ja näin hermoimpulssien kulkemisessa. Hypokalemia, veren alhainen kaliumpitoisuus, aiheuttaa usein sydän- ja verisuoni- sekä lihas-hermosto-oireita, pahimmillaan hengenvaarallisia rytmihäiriöitä (Kyaw & Maung Maung 2022.) Kalium vaikuttaa myös verenpainetta laskevasti, varsinkin liikaa natriumia saavilla. Natriumin liikasaanti ja esim. nesteenpoistolääkkeet, diureetit, lisäävät kaliumin erittymistä virtsaan, mitä voidaan tasapainottaa kaliumin saantia lisäämällä. (Haddy & Vanhouette & Veletou 2006.)

Kaliumin viitearvot ovat plasmasta mitattuna 3,3–5,2 mmol/l (HUSLAB). Elimistö säätelee veren kaliuminpitoisuutta munuaisten avulla. Koska munuaiset erittävät kaliumin ylimäärän virtsaan, ei veren kaliumpitoisuus voi munuaisten normaalin toiminnan omaavilla ihmisillä nousta kovin korkeaksi. Yleinen syy hyperkalemiaan, korkeaan veren kaliumpitoisuuteen, onkin munuaisten vajaatoiminta. Myös jotkin lääkkeet, kuten verenpaine- ja sydänlääkkeinä käytetyt ACE-estäjät voivat sitä aiheuttaa. Oireina hyperkalemiaassa ovat esim. väsymys, lihasheikkoudet, tuntohäiriöt ja pahimmillaan halvausoireet (Mustajoki.2022.) Koska ruoka yleensä sisältää yleensä tarvittavan määrän kaliumia, johtuu myös hypokalemia yleensä säätelyn pettämisestä tai kaliumin menetyksestä jostain muusta syystä (Tunturi 2021).

3.2 Natrium

Natrium muodostaa valtaosan (yli 90 %) solujen ulkopuolisen nesteen kationeista. Se vastaa osaltaan solunulkoisen nesteen tilavuuden ylläpitämisestä ja solujen kalvopotentiaalin säätelystä. Natriumin määritysten indikaatioita ovatkin usein juuri neste- ja elektrolyyttitasapainon seurannat (Strazzullo & Leclercq 2014).

Natriumin viitearvot ovat plasmasta mitattuna 137–145 mmol/l (HUSLAB). Hyponatremia, eli veren alhainen natriumpitoisuus, on yksi yleisimmistä elektrolyyttitasapainon häiriöistä (Shrimanker & Bhattarai 2023.) Yleisin syy siihen on natriumin laimentuminen veressä, johtuen esim. liian suuresta vedensaannista sen menetykseen nähden tai vesitaloutta säätelevän, vesihormoni vasopressiinin toiminnan häiriöistä. Toinen yleinen

syy on natriumin menetys voimakkaan hikoilun, oksentelun tai ripulin kautta. Hyponatremian oireina saattaa esiintyä rytmihäiriöitä, voimattomuutta, tai pahimmillaan tajunnan häiriöitä ja kouristuksia (Tunturi 2021.)

Hypernatremia, veren kohonnut natriumpitoisuus on harvinaisempaa kuin hyponatremia. Se viittaa joko veden menetykseen, esimerkiksi oksentelun, ripulin tai hikoilun vuoksi, natriumin liikasaantiin tai muuten nestetasapainoa häiritsevään tilaan tai sairauteen kuten diabetekseen (Reynolds & Padfield & Seckl 2006.) Natriumin liikasaannin/kertymisen tiedetään olevan yhteydessä esimerkiksi verenpaineen kohoamiseen ja sen saannin vähentämisen taas aiheuttavan verenpaineen laskua, ainakin liikaa sitä saavilla. (Grillo & Salvi & Coruzzi & Salvi 2019.)

3.3 Indiko Plus-analysaattori

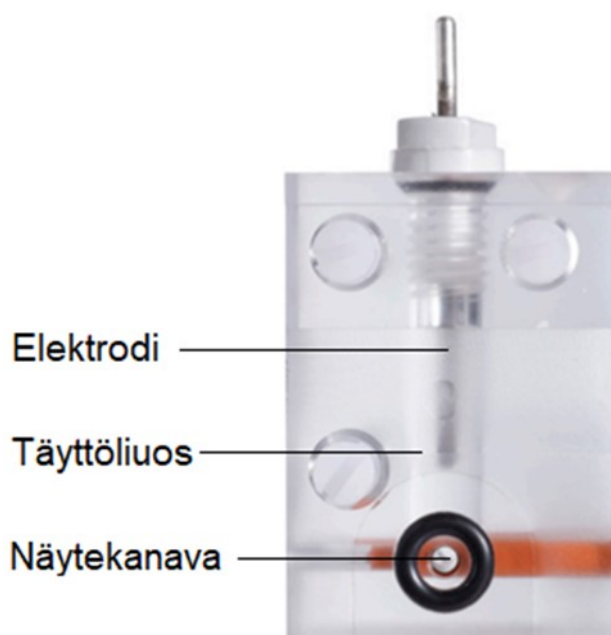
Indiko Plus on Thermo Fischer Scientificin valmistama pöytämallinen kliinisen kemian automaattinen analysaattori (Kuva 1. Thermo Fischer.) Toiminnaltaan se on selektiivinen *Random Access*, eli sen voi ohjelmoida suorittamaan juuri tarvittavat testit jokaiselle näytteelle (Armbruster & Overcash & Reyes 2014). Useimmille näytetyypeille se käyttää fotometristä mittaussuomenetelmää, sekä elektrolyyttien mittaamista varten siinä on ISE-yksikkö.



Kuva 1. Indiko Plus

3.3.1 Ioniselektiivinen elektrodi ISE

Sekä K-, että Na-ionien määrittysten periaatteena ovat (ioniselektiiviset) ISE-mittaukset, jossa elektrodin puoliläpäisevän kalvon läpi pääsevät vain tutkittavat ionit. Tässä potentiometrisessä mittauksessa kalvon läpäisseet ionit aiheuttavat mitattavan jännite-eron ioniselektiivisten elektrodien (Kuva 1) sekä referenssielektrodin välille. Tämä tapahtuu diffuusion kautta, jossa ionit siirtyvät suuremman pitoisuuden omaavasta liuoksesta pienemmän pitoisuuden omaavaan. Analysaattori mittaa tämän jännitteen muutoksen ja muuntaa sen K- ja Na-arvoiksi käyttäen Nernstin yhtälöä, jolla lasketaan jännite-/potentiaaliero kahden systeemin välillä (Tieteen terminpankki).



Kuva 1. Ioniselektiivinen elektrodi

4 Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja tutkimuskysymykset

Opinnäytetyön tarkoituksena oli verifioida Metropolian Indiko Plus-analysaattori kaliumin ja natriumin määrittäykseen, eli selvittää kvantitatiivisen tutkimuksen menetelmiä käyttäen ovatko laitteen antamat tulokset laadukkaita ja luotettavia. Tulevaisuudessa Metropolian bioanalyttikko-opiskelijoiden on mahdollisesti tarkoitus osallistua oppilaitoksen terveys- ja hyvinvointipalveluja tarjoavan HyMy-kylän toimintaan laboratoriopalveluiden osalta, joten tavoitteena on laitteen mahdollinen käyttö HyMy-kylän asiakkaiden tarpeisiin.

Tavoitteena oli myös selvittää verifiointiprosessia; miksi erilaisia mittausarvoja suoritetaan, mitä tuloksista laskettavilla parametreilla yritetään selvittää ja mikä merkitys on esimerkiksi laatutekijöillä lopputulokseen.

Tästä seuranneet tutkimuskysymykset olivat:

1. Antaako Metropolian Myllypuron kampuksen Indiko Plus-analysaattori luotettavia tuloksia Na- ja Ka-ionien määrittämisessä?
2. Ovatko mittaukset toistettavissa?
3. Vastaavatko potilasnäytteistä saadut tulokset referenssilaboratoriossa mitattuja tuloksia?

5 Toteutus

5.1 Kvantitatiivinen tutkimusmenetelmä

Määrällisessä eli kvantitatiivisessa tutkimusmenetelmässä tutkittavia asioita tarkastellaan numeerisesti. Sitä voidaan kutsua myös tilastolliseksi tutkimukseksi ja sen tuloksia voidaan havainnollistaa esimerkiksi taulukoiden ja graafisten kuvaajien avulla (Heikkilä 2014: 15.) Mitattu tutkimustieto myös tulkitaan ja selitetään sanallisesti ymmärrettävään muotoon. Määrällisen menetelmän piirteisiin kuuluu objektiivisuus; tutkimustulokset eivät siis ole tutkijasta riippuvaisia. Määrällisen tutkimuksen olennaiset tulokset esitetään numeraalisesti, graafisesti sekä sanallisesti. Esittämistavan tulee olla myös tarkoituksenmukaista ja myös lukijan kannalta havainnollistavaa (Vilka 2007: 13–14, 148.)

5.2 Analysointi

Potilasnäytteet 31 kpl oli kerätty ja analysoitu etukäteen yhteistyö-/referenssilaboratorion toimesta edeltävän joulukuun aikana. Varsinaiset määrittäykset suoritettiin helmikuun aikana Metropolian Myllypuron kampuksella. Ennen analysointia laite vakioitiin sekä kaliumin että natriumin suhteen; vakio- sekä kontrolliliuoksista saatujen tulosten tarkistettiin olevan valmistajan ilmoittamissa rajoissa.

Verifiointia varten oli myös ennalta laadittu verifiointisuunnitelma, jonka mukaan verifiointissa edettiin. Suunnitelmaan kirjattiin mittausten aikataulutus, menetelmän periaate sekä käytetyt vakiot, kontrollit ja näyttemateriaalin tyyppi säilytysolosuhteineen. Suunnitelmassa oli määritelty myös vaadittavat parametrit mittaussarjoille toistettavuuden määrittämisestä sekä potilasnäytevertailulle tulostason vertailua varten. Suunnitelmaan kirjattiin myös näyttemateriaalin mahdolliset mittauksiin vaikuttavat laatutekijät.

Potilasnäytteet noudettiin oppilaitokselle referenssilaboratoriosta jäissä ja sijoitettiin pakastimeen -25°C :een. Verifiointin alussa ne sulatettiin ja arvioitiin silmämääräisesti varsin hyytymien ja sekä punasolujen hajoamisen, hemolyysin varalta. Näkyvän hemolyysin tai hyytymien tapauksissa olisi näytteet hylätty.

Seuraavaksi mitattiin sarjan sisäistä toistuvuutta kolmella eri tason pitoisuudella sekä kaliumin että natriumin suhteen; matalia tasoja edustivat riittävyyden vuoksi yhdistetyt potilasnäytteet, sekä normaaleja että korkeita (patologisia) tasoja edustavat kaupalliset kontrollinäytteet. Mittaus toistettiin 10 kertaa kaikille tasoille.

Sarjojen välistä toistettavuutta alettiin mitaamaan seuraavina päivinä käyttäen taas sekä matalan tason potilasnäytettä sekä normaalin, että korkean tason kontrollinäytteitä. Mittaukset lähdettiin tekemään 10:nä peräkkäisenä päivänä, pois lukien sunnuntait (oppilaitoksen ollessa suljettu). Kaikkien mittausten välillä näytteet ja kontrollit säilytettiin jääkaapissa $4,9-5,2^{\circ}\text{C}$ lämpötilassa.

Varsinaisten mittausten jälkeen tuloksia lähdettiin käsittelemään Excel-taulukkolaskentaohjelmalla. Tulostason vertailussa käytettyä regressioanalyysiä varten Excel:iin ladattiin Analysis ToolPak-lisäosa.

6 Tulokset ja tulosten tarkastelu

6.1 Potilasnäytevertailu

Mittaaminen aloitettiin potilasnäytevertailulla; referenssilaboratorion aiemmin analysoimat näytteet 31 kpl analysoitiin uudestaan Metropoliassa ja laitteiden tuloksia verrattiin toisiinsa (Taulukko 1). Merkille pantiin kaliumin ja natriumin suhteen matalia tasoja sisältävien näytteiden vähäinen määrä putkissa (3kpl).

Taulukko 1. Potilasnäytevertailun tulokset.

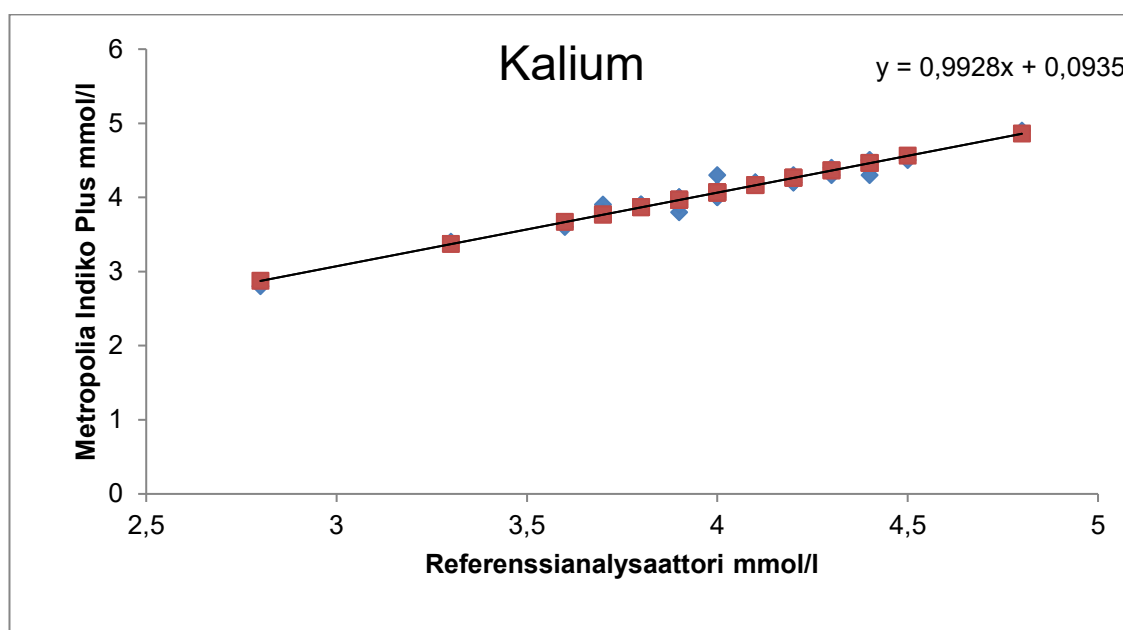
Näyte	Metropolia K	Referenssi K	Metropolia Na	Referenssi Na
1	4,3	4,4	128	131
2	4	4	141	142
3	3,8	3,9	140	142
4	4	4	138	140
5	3,4	3,3	138	136
6	3,9	3,8	139	139
7	3,9	3,7	149	144
8	4,5	4,4	142	141
9	3,9	3,8	142	141
10	3,9	3,9	122	125
11	4,2	4,1	144	141
12	4,2	4,2	134	134
13	3,9	3,9	143	143
14	4,4	4,3	138	139
15	4,9	4,8	122	122
16	4,3	4	144	136
17	4,2	4,1	138	139
18	2,8	2,8	119	122
19	4,2	4,2	140	140
20	4,5	4,4	142	141
21	4	3,9	140	140
22	4,1	4	141	141
23	4	3,9	143	141
24	4,3	4,3	142	143
25	3,8	3,7	141	142
26	3,9	3,8	137	137
27	4,1	4	139	139
28	4,5	4,5	126	127
29	4,3	4,2	145	142
30	4,2	4,1	142	140
31	3,6	3,6	141	141
Keskiarvo	4,1	4,0	138,1	137,8
Ero mmol/l	0,1		0,3	
Ero %	1,6		0,2	
Korrelaatiokerroin	0,977414		0,953391	
R²	0,955338		0,908955	

Kaliumin suhteen Metropolian analysaattorin korrelaatio referenssianalysaattorin kanssa oli melko vahva ($>0,95$), 1:en merkityksessä täydellistä. Myös korrelaatiokerroimen neliön (R^2) mukaan referenssianalysaattorin tulokset selittäisivät n.95 % Metropolian analysaattorin tuloksen varianssista.

Natriumin suhteen korrelaatiokerroin pysyi myös melko hyvänä (n. 0,95), selityksasteen ollessa R^2 :n mukaan n.90 %. Natriumin suhteen siis korrelaatio oli hiukan heikompaa. Näytesarjassa Metropolian analysaattori antoi yhden näytteen kohdalla natriumin suhteen selkeästi korkeamman tuloksen ja se vaikutti kokonaistuloksiin heikentävästi. Laskettuna ilman kyseisen näytteen arvoa, päästiin korrelaatioissa lähelle kaliumin arvoa.

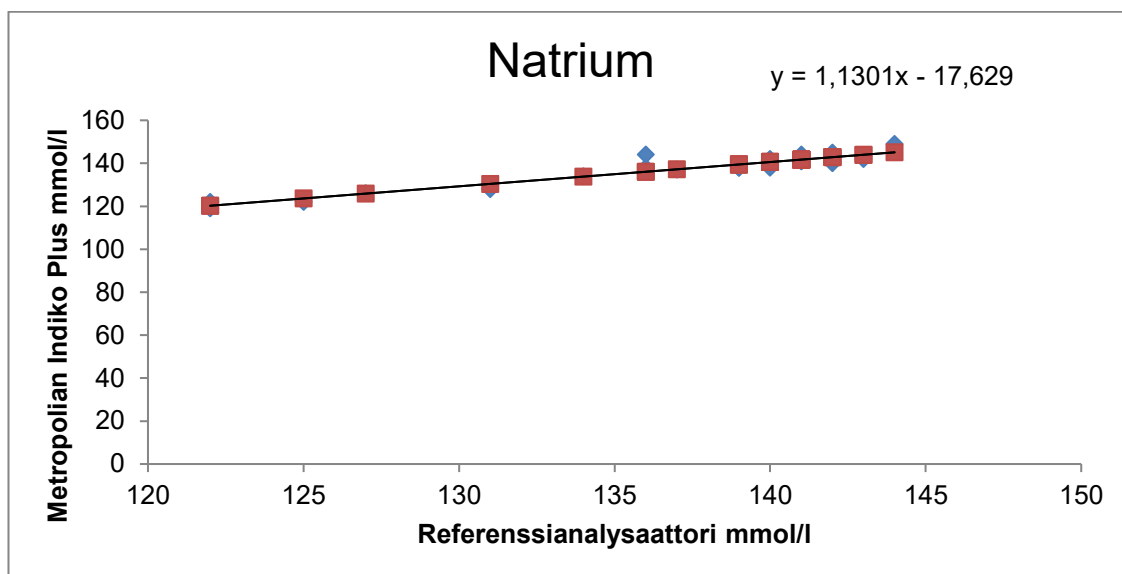
Metropolian analysaattorin sekä referenssianalysaattorin tulostasot vastasivat siis toisiinsa varsinkin kaliumin kohdalla vahvasti ja natriumin kohdallakin hyvin.

Tuloksista tehtiin myös lineaariset regressiosuorat (kuviot 1 ja 2). Esimerkiksi kaliumin kohdalla kaava $y = 0,9928x + 0,0935$ kuvaa kuinka hyvin referenssianalysaattorin tulos (x) ennustaa Metropolian analysaattorin (y) tulosta.



Kuvio 1. Lineaarinen regressiosuora kaliumin suhteen.

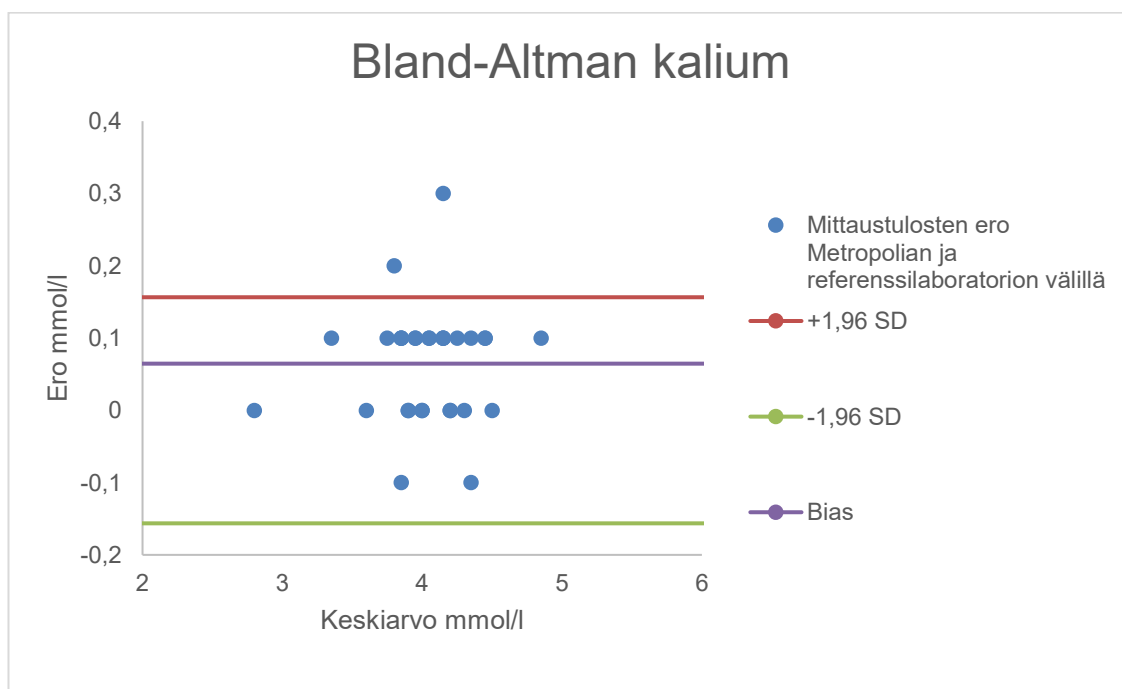
Kaliumin kohdalla kulmakerroin 0,9928 ennakoisi siis muutosta Metropolian analysaattorin tuloksessa, kun referenssianalysointilaitteen tulos olisi 1 mmol/l. Vakiotermin 0,0935 taas ennakoisi Metropolian analysaattorin tulosta, kun referenssianalysointilaitteen tulos olisi 0 mmol/l. Kaliumin suhteen vastaavuus oli siis vahva.



Kuvio 2. Lineaarinen regressiosuora natriumin suhteen.

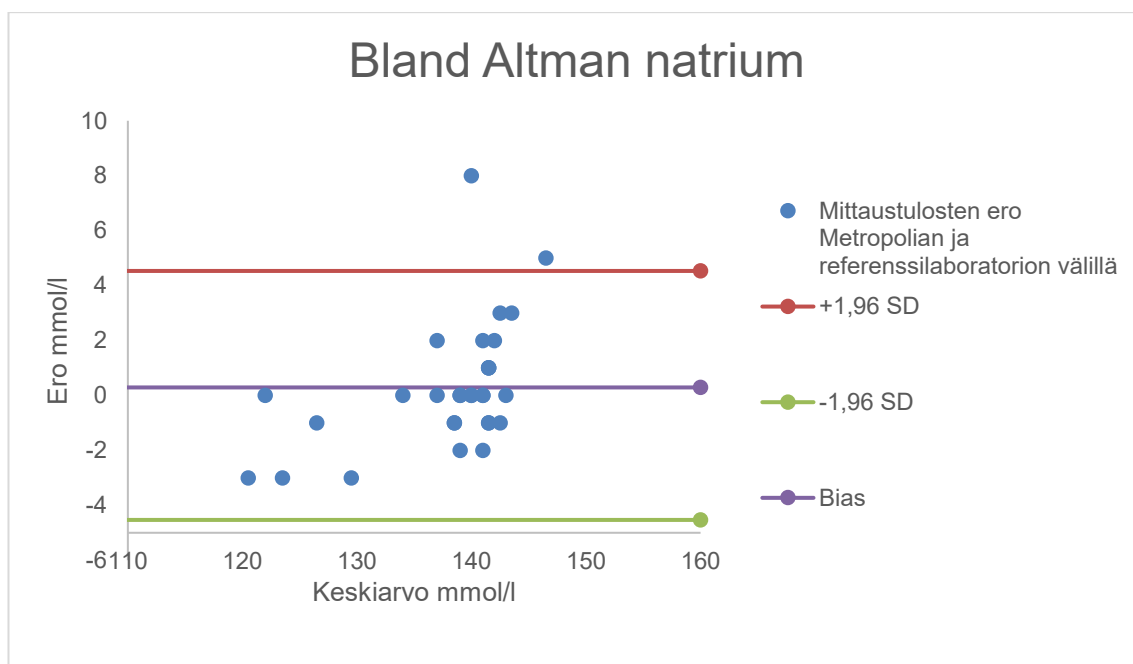
Natriumin kohdalla vastaavat luvut (1,1301 ja -17,629) olivat heikkomat ja selittyivät osaksi muutaman enemmän poikkeavan tuloksen vaikutuksella.

Yksittäisten mittaustulosten eroja analysaattorien välillä tarkasteltiin myös Bland-Altman-kuvaajien avulla (kuviot 4 ja 5).



Kuvio 3. Bland-Altman plot kaliumin suhteen.

Kaliumin kohdalla Bland-Altman-kuvaajasta nähdään valtaosan mittausten tuloksista olleen laitteiden välillä samoja tai eroavaisuuksiltaan hyvin pieniä. Mittaustulosten erot jakautuivat melko tasaisesti niiden keskiarvojen suhteen. Mitattujen pitoisuuksilla ei siis näyttänyt olevan merkittävää vaikutusta mittaustulosten eroihin.



Kuvio 4. Bland-Altman plot natriumin suhteen.

Natriumin kohdalla suurimmat eroavaisuudet kahden eri analysaattorin välillä matalilla pitoisuuksilla. Niiden kohdalla Metropolian analysaattori mittasi referenssianalysaattoriin verrattuna matalampia tuloksia. Kahden normaalia pitoisuutta edustavan näytteen Metropolian analysaattori mittasi taas selvästi referenssianalysaattoria suuremmat tulokset ja tällä oli jo näkyvääkin vaikutusta keskiarvoon.

6.2 Sarjan sisäinen toistettavuus

Verifiointia jatkettiin sisäisen toistettavuuden määrittämisellä. Alun perin mittauksia tehtiin kymmenen kpl peräkkäin, joista kahden mittauksen tulokset potilasnäytepoolin kohdalla poikkesivat kummankin analyytin kohdalla sen verran merkittävästi ja tuloksia vääristävästi, että ne päätettiin jättää pois laskuista ja käyttää kahdeksaa tulosta (Taulukot 2 ja 3).

Laatutavoitteiksi oli Metropolialta asetettu kaliumin kohdalla variaatiokerroin korkeintaan 4 %, sekä natriumin kohdalla korkeintaan 2 %.

Taulukko 2. Sarjan sisäisen toistettavuuden tulokset kaliumin suhteen.

Kalium	Pooli	Nortrol	Abtrol
1	2,8	4,0	7,0
2	2,7	4,0	7,1
3	2,7	4,1	7,1
4	2,8	4,1	7,0
5	3,0	4,1	7,0
6	2,8	4,1	7,1
7	2,8	4,1	7,0
8	2,8	4,1	7,0
Keskiarvo	2,8	4,1	7,0
SD	0,09	0,05	0,05
CV%	3,3	1,14	0,74

Tulokset pysyivät hyvin samantasoisina eikä tavoitearvoa ylitetty, eli pysyttiin 4 %:n sisällä.

Taulukko 3. Sarjan sisäisen toistettavuuden tulokset natriumin suhteen.

Natrium	Pooli	Nortrol	Abtrol
1	119	136	158
2	119	136	158
3	120	136	158
4	120	136	159
5	123	137	157
6	122	137	159
7	121	137	158
8	120	137	157
Keskiarvo	120,5	136,5	158
SD	1,41	0,05	0,76
CV%	1,2	0,39	0,48

Myöskään natriumin kohdalla tuloksissa ei vaihtelua juurikaan ollut, eikä tavoitearvoa 2 %:a ylitetty.

6.3 Sarjojen välinen toistettavuus

Mittausten aikana matalien tasojen potilasnäyttemateriaali loppui kesken ja mittaukset suoritettiin vain normaalin sekä korkean tason kontrollinäytteillä. Välillä valmistettiin uudet Abtrol- ja Nortrol-kontrolliliuokset ohjeiden mukaan entisten loputtua ja mittaukset jatkettiin uusilla loppuun.

Taulukko 4. Sarjojen välisen toistettavuuden tulokset kaliumin suhteen.

Kalium	Nortrol	Abtrol
1	4,1	7,2
2	4,1	7,0
3	4,1	7,0
4	4,0	7,0
5	4,0	7,3
6	3,9	7,0
7	3,9	7,0
8	3,9	7,0
9	4,0	6,8
10	4,1	6,9
Keskiarvo	4,0	7,0
SD	0,09	0,14
CV%	2,18	1,99

Kaliumin suhteen tulokset pysyivät hyvin tasaisina, joskin puolivälissä uusien kontrolliliuosten käyttöönoton jälkeen Nortrol:in kohdalla ne laskivat hiukan muutaman mittauksen ajaksi (Taulukko 4).

Sama oli nähtävissä myös natriumin suhteen, eli mittauksesta nro.6 alkaen, tuloksissa oli lievää alenemaa (Taulukko 5).

Taulukko 5. Sarjojen välisen toistettavuuden tulokset natriumin suhteen.

Natrium	Nortrol	Abtrol
1	139	161
2	137	158
3	135	157
4	136	158
5	135	160
6	133	156
7	134	155
8	134	157
9	134	154
10	136	153
Keskiarvo	135,3	156,9
SD	1,77	2,51
CV%	1,31	1,60

Kuitenkin päästiin hyvään toistettavuuteen natriuminkin kohdalla, eivätkä laatuavoitteiksi asetetut 4 % (kalium) ja 2 % (natrium) ylittyneet siis toistettavuuksia mitatessa.

6.4 Luotettavuuden kriteerit

Tutkimuksen luotettavuutta voidaan kuvata kahdella käsitteellä; validiteetti sekä reliabiliteetti muodostavat yhdessä tutkimuksen kokonaisluotettavuuden, jota alentavat aineiston hankinnassa syntyvät virheet, tässä tapauksessa lähinnä mahdolliset mittaus- sekä satunnaisvirheet (Heikkilä 2014: 177.)

Validiteetilla eli pätevyydellä tarkoitetaan systemaattisen virheen puuttumista. Kun tiedonkeruu on suunniteltu ja suoritettu oikein, ovat myös tulokset yleensä valideja (Heikkilä 2014: 27.) Tässä yhteydessä systemaattinen virhe tarkoittaisi esimerkiksi mittausten suorittamisessa tehtävää toistuvaa virhettä. Se pyrittiin eliminoimaan suunnittelemalla mittaukset ohjeiden mukaan sekä suorittamalla ne alusta asti aina samalla tavalla. Mittausolosuhteet siis pidettiin aina samanlaisina ja mahdolliset poikkeamiset niistä olisi kirjattu ylös.

Reliabiliteetilla tarkoitetaan tarkkuutta eli satunnaisvirheiden puuttumista. Tätä voidaan arvioida esimerkiksi sisäisen ja ulkoisen reliabiliteetin kannalta. Mittauksien määrän

kasvaessa sattumanvaraisuus pienenee (Heikkilä 2014: 27, 178.) Tässä tapauksessa sisäistä reliabiliteettia arvioitiin menetelmän kyvyllä tuottaa samanlaisia tuloksia sarjan sisäisen toistettavuuden kohdalla, eli toistamalla samat mittaukset useasti peräkkäin. Ulkoista reliabiliteettia taas toistamalla samat mittaukset useana päivänä peräkkäin sekä potilasnäytevertailun avulla. Reliabiliteetti kuvaa siis toistettavuutta.

6.5 Pohdinta

Tulostason vertailussa Metropolian analysaattori mittasi potilasnäytteistä yhteneväiset tulokset referenssilaboratorion kanssa. Regressioanalyysin mukaan varsinkin kaliumin kohdalla päästiin korkeaan korrelaatioon sekä natriuminkin kohdalla hyvään.

Hiukan huomattavampia eroja tuli esiin vain parin mittauksen kohdalla. Näistä heräsi kysymys; oliko potilasnäytemateriaalissa mahdollisesti jokin mittauksiin vaikuttanut tekijä. Vaikka esimerkiksi kaliumin suhteen virheellisen korkeita arvoja, pseudohyperkalemiaa aiheuttavaa hemolyysiä ei silmämääräisesti näkynyt ei sitä voi poissulkea. Solun sisäinen kaliumpitoisuus on huomattavasti ulkoista suurempi, joten solun hajotessa sen sisältö (myös kalium) vapautuu ja näkyisi tuloksissa todellista korkeampana. Mittava hemolyysi näkyy hemoglobiinien ("verenpuna") aiheuttamana punertavana värinä näytteessä. Kirjallisuudessa silmämääräisesti näkyvän hemolyysin aste vaihtelee 100–300 mg vapaata hemoglobiinia litrassa (Thomas 2002.) Myös verihiutaleiden hajoamisen seuraksena voi kaliumia vapautua vereen hyytymisen aiheuttamana. Myös lämpötilan vaihtelulla, kuten jäädytetyjä näytteitä sulattaessa, voi olla vaikutusta (Asivatham, Moses, Loring 2013.)

Hemolyysin vaikutusta natriumin määryksissä on tutkittu vähemmän. Se saattaa kuitenkin aiheuttaa virheellisen matalia natriumin tasoja mittauksissa, laimenemisen vuoksi. (Delgado & Morell-Garcia & Gauca 2019.)

Sarjan sisäisessä toistuvuudessa sekä välisessä toistettavuudessa tulostaso oli hyvinkin tasaista. Variaatiokertoimia tarkastellessa pysyttiin laatutavoitteissa sekä kaliumin (4 %) että natriumin (2 %) kohdalla. Nämä samat tavoitteet olivat Labquality Oy:n käytössä ulkoisella laadunvalvontakierroksellaan.

Sarjojen välisen toistettavuuden kohdalla huomattiin uusien kontrollinäytteiden valmistuksen ja käyttöönoton jälkeen pieni tulostason lasku sekä kaliumin että natriumin suhteen. Vaikka uudet kontrollinäytteet liuotettiin sekä sekoitettiin ohjeiden mukaan voi olla mahdollista, ettei liukeneminen ollut heti täydellistä ja tämä vaikutti aluksi tuloksiin.

Alussa ja lopussa käytetyt kontrolliliuokset olivat myös eri henkilöiden valmistamia, joten pieniä eroja saattoi olla myös esimerkiksi pipetointitekniikoissa. Muutokset tuloksissa ovat tosin hyvin pieniä sekä myös johdonmukaisia, eli kuvastaisivat systemaattista virhettä, joka ei johdu itse menetelmästä.

Metropolian Indiko Plus-analysaattori antoi siis luotettavia, sekä toistettavia tuloksia. Toistettavuudessa pienet poikkeavuudet tulivat esiin uusien kontrolliliuosten käyttöönoton jälkeen ja silloinkin tulokset pysyivät tasaisina. Potilasnäytteiden suhteen tuloksissa oli hiukan enemmän vaihtelua, niiden pysyessä kuitenkin melko lailla linjassa referenssilaboratorion tulosten kanssa. Satunnaisvirheiden voinee arvella johtuneen potilasnäytemateriaalin laadusta.

Analysaattori vaikuttaa luotettavalta opetuskäyttöön ja myös mahdollisesti HyMy-kylän tarkoituksiin myöhemmin. Kuitenkin olisi ehkä aiheellista mittauttaa uusia potilasnäytteitä verraten niitä jo verifioidun laitteen tuloksiin, kiinnittäen erityisen paljon huomiota näytteiden laatuun. Ylipäätään voi kuitenkin sanoa verifiointiin olleen onnistunut.

6.6 Eettiset näkökulmat

Tätä opinnäytetyötä tehdessä noudatettiin Tutkimuseettisen neuvottelukunnan laatimaa ohjeistusta hyvästä tieteellisestä käytännöstä. Sen mukaan noudatetaan tutkimuksessa huolellisuutta, tarkkuutta ja rehellisyyttä tutkimustuloksia hankittaessa, kuin myös niitä arvioidessa ja esitettäessä (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012: 6, 8.)

Taustavaikuttajana olivat myös Suomen Bioanalytikkoliiton klinisen laboratoriotyön eettiset periaatteet. Näitä ovat esimerkiksi hyväksytyjen menettelytapojen noudattaminen, bioanalytikon/laboratoriohoitajan velvollisuus ylläpitää ja kehittää ammatillista osaamistaan sekä myös oman osaamisen rajojen tiedostaminen (Suomen Bioanalytikkoliitto 2017: 2–3.)

Biologisen näytemateriaalin luovuttajien yksityisyys oli suojattu, sillä potilasnäytteet olivat merkittyjä vain numeroin oppilaitokselle haettaessa, eikä niitä siis voinut yhdistää henkilöihin, joilta verinäytteet oli otettu. Jäljellä olevat näytteet myös hävitettiin analysoinnin jälkeen.

6.7 Ammatillinen kehittyminen

Verifointiprosessin ymmärtäminen ja sisäistäminen oli samaan aikaan sekä haastavin, että lopulta tärkein elementti; miten ja eritoten miksi verifioinnin eri vaiheet suoritetaan. Koska työ piti sekä suunnitella että suorittaa alusta loppuun, avautui verifointiprosessi vähitellen sekä taustatyön että suorittamisen mukana ja konkretisoitui lopulta raportoinnin kautta. Aiemmin hiukan epämääräiseksi käsitteeksi jäänyt laboratoriotyön luotettavuuden kannalta tärkeä menettely selkiytyi huomattavasti.

Kiinnostavaa oli myös kliinisen puolen teoriaan perehtyminen. Tämän kohdalla vaikeaa oli lähinnä yrittää haarukoida olennainen kaiken informaation joukosta. Luotettavia perustiedon lähteitä oli haastavaa löytää suuren osan tutkimustiedosta ollessa liian erikoistunutta tämän opinnäytetyön kannalta kaliumin sekä natriumin merkityksestä elimistön toiminnalle.

Tilastomatematiikan osalta aiemmin tutut käsitteet piti nyt kunnolla sisäistää, jotta niitä saattoi hyödyntää tuloksia sekä laskettaessa, että käsiteltäessä. Uuden osalta olisi luultavasti tarvittu enemmän aikaa perehtymiseen, jotta menetelmiä olisi voinut hyödyntää paremmin.

Lähteet

Antonelli, Giorgia & Padoan, Andrea & Aita, Ada & Sciacovelli, Laura & Plebani, Mario 2017. Verification or validation, that is the question. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. <<https://jlp.m.amegroups.org/article/view/3730/html>>. Viitattu 10.4.2024

Armbruster, David A & Overcash, David R & Reyes, Jamie 2014. *Clinical Chemistry Laboratory Automation in the 21st Century - Amat Victoria curam (Victory loves careful preparation)*. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4204236/>>. Viitattu 17.1.2024

Asirvatham Jaya R., Moses Viju, Bjornson Loring 2013. *Errors in Potassium Measurement: A Laboratory Perspective for the Clinician*. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662091/>>. Viitattu 2.3.2024

Badric, Tony 2021. Integrating quality control and external quality assurance. *Clinical Biochemistry* 95. 15-27. <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912021001442?via%3Dihub>>. Viitattu 11.4.2024

Datatab. Bland-Altman plot. <<https://datatab.net/tutorial/bland-altman-plot>>. Viitattu 14.10.2023

Delgado, José Antonio & Morell-Grcia, Daniel & Bauca, Josep Miquel 2019. *Hemolysis Interference Studies: The Particular Case of Sodium Ion*. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416812/>>. Viitattu 16.4.2024

Giavarina, Davide 2015. Understanding Bland Altman analysis. *National Library of Medicine*. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470095/>>. Viitattu 15.3.2024

Grillo, Andrea & Salvi, Lucia & Coruzzi, Paolo & Salvi, Paolo & Parati Gianfranco 2019. *Sodium intake and hypertension*. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770596/>>. Viitattu 24.9.2023

Haddy, Francis J & Vanhouette, Paul M & Feletou, Michel 2006. *Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure*. <<https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpregu.00491.2005>>. Viitattu 24.9.2023

Heikkilä, Tarja 2014. *Tilastollinen tutkimus*. E-kirja Helsinki: Edita. Viitattu 18.2.2024

Hiltunen, Erkki & Linko, Linnéa & Hemminki, Sari & Hägg, Margareta & Järvenpää, Eila & Simonen, Seppo & Kärhä, Petri. *Laadukkaan mittaamisen perusteet*. Metrologian Neuvottelukunta 2011. <<https://publications.vtt.fi/pdf/MIKES/2011-J4.pdf>>. Viitattu 16.10.2023

HUSLAB. Kalium, plasmasta 2023. HUSLAB – tutkimusohjekirja. <<https://huslab.fi/ohjekirja/1999.html>>. Viitattu 9.3.2024

HUSLAB. Natrium, plasmasta 2024. HUSLAB – tutkimusohjekirja. <<https://huslab.fi/ohjekirja/3622.html>>. Viitattu 9.3.2024

Hägg, Margareta (toim.) 2016. *Validoinnin suunnittelun opas*. Metrologian neuvottelukunta. <<https://www.vttresearch.com/sites/default/files/pdf/technology/2016/T276.pdf>>. Viitattu 13.10.2023

KvantiOTV. Korrelaatio 2004. <<https://www.fsd.tuni.fi/menetelmaopetus/korrelaatio/korrelaatio.html>>. Viitattu 31.3.2024

KvantiMOTV. Regressioanalyysi 2008. <<https://www.fsd.tuni.fi/menetelmaopetus/regressio/analyysi.html>>. Viitattu 31.3.2024

Kyaw, May Thu & Maung Maung, Zay 2022. Hypokalemia-Induced Arrhythmia: A Case Series and Literature Review. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8989702/>>. Viitattu 15.10.2023

Mustajoki, Pertti 2022. Hyperkalemia (kohonnut veren kalium) Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00855>>. Viitattu 24.10.2023

Pelttari, Hanna. Veren suolapitoisuuksien muutoksia 2023. Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00097>>. Viitattu 20.1.2024

Reynolds, Rebecca M & Padfield, Paul L & Seckl, Jonathan R 2006. Discorders of sodium balance. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1410848/>>. Viitattu 15.3.2024

Roelofsen-de Beer, Roseri & Wielders, Jos & Boursier, Guilaine & Vodnik, Tatjana & Vanstapel, Florent & Huisman, Willem & Vukasović, Ines & Vaubourdolle, Michel & Sönmez, Çiğdem & Linko, Solveig & Brugnoli, Duilio & Kroupis, Christos & Lohmander, Maria & Šprongl, Luděk & Bernabeu-Andreu, Francisco & Meško Brguljan, Pika & Thelen, Marc 2019. Validation and verification of examination procedures in medical laboratories: opinion of the EFLM Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO) on dealing with ISO 15189:2012 demands for method verification and validation. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) 2019. <<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2019-1053/html>>. Viitattu 30.9.2023

Shrimanker, Isha & Bhattarai, Sandeep 2023. Electrolytes. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541123/>>. Viitattu 15.10.2023

Strazzullo, Pasquale & Leclercq Catherine. 2014. Sodium. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951800/>>. Viitattu 24.9.2023

Suomen Bioanalytikkoliitto ry 2017. Bioanalytikon, laboratoriohoitajan eettiset ohjeet. <<https://www.bioanalytikkoliitto.fi/@Bin/659271/Eettiset+ohjeet+-suomi+2011.pdf>>. Viitattu 24.2.2024

Thomas L, Prof. Dr. 2002. Haemolysis as Influence & Interferer Factor. National Library of Medicine. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6208064/>>. Viitattu 18.10

Tieteen termipankki 2023. <https://tieteentermipankki.fi/wiki/Fysiikka:Nernstin_yht%C3%A4l%C3%B6>. Viitattu 30.11.2023

Tilastokeskus. Käsitteet. <<https://www.stat.fi/meta/kas/index.html>>. Viitattu 17.3.2024

Theodorsson Elvar 2012. Validation and verification of measurement methods in clinical chemistry. <https://www.future-science.com/doi/full/10.4155/bio.11.311?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org>. Viitattu 27.10.2023

Thermo Fisher Scientific. Indiko™ Plus Clinical Chemistry Analyzer. <<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/98640000>>. Viitattu 17.4.2024

Tunturi, Satu 2021 Kalium (P-K). Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/snk03062>>. Viitattu 3.2.2024

Tunturi, Satu 2021. Natrium (P-Na). Duodecim. <<https://www.terveyskirjasto.fi/snk03061>>. Viitattu 24.10.2023

Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. <https://tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf>. Viitattu 23.2.2024

Vilka, Hanna 2007. Tutki ja mittaa: Määrällisen tutkimuksen perusteet. <https://trepo.tuni.fi/bitstream/handle/10024/98723/Tutki-ja-mittaa_2007.pdf>. Viitattu 2.2.2024

WHO. Laboratory Quality Management System Handbook. World Health Organization 2011. <<https://extranet.who.int/lqsi/sites/default/files/attached-files/LQMS%206%207%208%20Quality%20Control.pdf>>. Viitattu 30.3.2024