

<https://helda.helsinki.fi>

Kolme tapausta laboratoriolääkärin pöydältä

Anttonen, Mikko

2021

Anttonen , M 2021 , ' Kolme tapausta laboratoriolääkärin pöydältä ' , Kliin lab : kliinisen laboratorioalan julkaisu : SKKY:n jäsenlehti. , Vuosikerta. 38 , Nro 2 , Sivut 64-69 . < https://www.skky.fi/sites/skky.fi/files/media/Kliinlab_2_2021_screen.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/333219>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Kolme tapausta laboratoriolääkärin pöydältä

Mikko Anttonen

Johdanto

Laboratoriolääkärin työ on mielenkiintoista ja monipuolista, haastavaa ja palkitsevaa. Kliinisen kemian erikoislääkärinä saan päivittäin olla tekemisissä kliinisen lääketieteen kanssa – vain hoidettavat potilaat puuttuvat. Jollekin tämä olisi iso miinus, mutta sopii itselleni hyvin. Aiemmin työskentelin rankalla päivystysalalla, synnytyslääkärinä, enkä ole jäänyt kaipaamaan yön pimeinä tunteina koettuja rankkoja tilanteita. Liikuttavat syntymäkokemukset säilyvät mielessä aina, mutta myös kaikista haastavimmat kohtaamiset. Useamman vuoden kliininen kokemus, kuten myös tutkijatausta, toki auttavat laboratorion numeroviidakossa näkemään metsän puilta.

Kuvaan kolme tapausta ja laboratoriolääkärin näkökulmaa menetelmämuutoksesta: Testosteroni, D-vitamiini ja kilpirauhastutkimukset TSH ja T4-V, joiden tutkimusmäärät HUSLABin alueella ovat kymmenistä tuhansista satoihin tuhansiin vuosittain. Syksyllä 2019 kemian ja immunokemian tuotanto HUSLABin automaatiolaboratoriossa ja aluelaboratorioissa vaihtui Siemens Atellica Solutions -sarjaan kilpailutuksen jälkeen. Jokaisessa tapauksessa ja niiden kaikissa käänteissä mukanani on ollut lukuisia rautaisia ammattilaisia, osana moniammatillista tiimiä, ja kiitos kuuluu heistä kaikille - vaikka olen heistä joitain nimennyt erikseen.

Mutta mikä on oikeasti paras määrittämenetelmä? Paras (kliininen) suorituskyky? Tutkimuksen käyttötarkoitus ja asiakkaan tarve? Näytevolyymi vs. vastausviive?

Steroidihormonien tai D-vitamiinin määrittäminen on kaikkea muu-

ta kuin yksioikoista ja helppoa. Ne ovat rasvaliukoisia, ja kulkevat veressä kantajaproteiineihin sitoutuneena. Albumiinilla on iso kapasiteetti, mutta pienempi affiniteetti. CBG:llä (kortisoli) tai SHBG:llä (testosteroni, estradioli) on iso affiniteetti, mutta pienempi kapasiteetti. Yhtä kaikki, analyytti on ensin erotettava kantajastaan, jotta se on määritettävissä.

Massaspektrometriaa (LC-MS/MS) voidaan pitää steroidimäärittysten "Golden Standard" menetelmänä. Se kuitenkin vaatii erityisosaamisen ja laitteiston, ja pitkän perehdytyksen. Vaikka täysautomaattinen LC-MS/MS analysaattori on tuloillaan, se ei tule korvaamaan erikoisanalytiikkaa tai pienemmän volyymin tutkimuksia. LC-MS/MS perustuu molekyylien erillaiseen massaan ja varaukseen, joilla molekyylit voidaan esikäsittelyn jälkeen erottaa toisistaan ja laskea pitoisuus integroimalla spesifisen piikin pinta-ala (toivottavasti meni lähelle oikeaa!). Menetelmä on herkkä ja tarkka mutta samalla työläs, eikä kaikkea voi massaspektrometriallakaan mitata.

Immunokemia perustuu nimensä mukaisesti vasta-aineisiin, joita on tavallisesti kaksi. Toinen sitoo analyytin ja toisessa on leima, jota mitataan. Yksinkertaista vai mitä? Joitain yhden firman patentoimiin vasta-aineisiin perustuvia menetelmiä (kasvainmerkkiaineita, prokalsitoniini) lukuun ottamatta, kunkin valmistajan menetelmässä on omat vasta-aineet. Vaikka täysautomaattinen random-access, immunokemian analysaattori on helppo ja sopii 24/7 automaatiotarkaisuihin, sen perustavanlaatuisen ongelma on tulostasoerot eri menetelmien välillä. Tulostaso voi siis riippua siitä missä laboratoriossa tutkimus on tehty. Menetelmä on aina myös

kompromissi esim. laajan mittausalueen vs. herkkyuden välillä. Matalilla pitoisuuksilla rajat voivat tulla vastaan, eikä antigeeniylimäärästä johtuva hook-efektikään ole tavaton.

Tapaus 1: Testosteroni

Testosteronin kliinisesti merkittävä pitoisuusalue on hyvin laaja. Lapsilta pitää pystyä osoittamaan hyvin matala taso ad 0.1 nmol/l ja naisten viiteväli on esim. 0.4-2.0 nmol/l. Toisaalta harvinaisissa kiveskasvaimissa taso voi olla hyvin korkea. Tähän väliin jää testosteroni-tutkimuksen suurin käyttökohde eli nuoret ja varttuneemat miehet, joille yleisesti Suomessa käytetty viitealue on 10-38 nmol/l. Viitealueen lähde en tosin ole vielä onnistunut jäljittämään, mutta ainakin se perustuu "nuorten miesten aamunäytteisiin".

Pediatriksi indikaatiot ovat esim. poikien enneaikainen tai viivästynyt murrosikä, joko yksin tai GnRH-kokeeseen liittyen. Naisilla tutkimusta tarvitaan esim. hirsutismin (karvojen liikakasvu), kuukautiskierron häiriöiden ja infertilitettiin perusselvityksissä. Miehillä indikaatiot ovat mm hypogonadismi, siittiötuotannon häiriöt, ja enenevässä määrin myös andropaussi, jonka olemassaolosta tavallaan vielä kiistellään. Jokaiselle miehelle ei tule oireista andropaussia, vaan elimistö adaptoituu ikään liittyvään testosteronitason normaaliin hiipumiseen. Testosteroni on myös kasvainmerkkiainetutkimus eturauhassyövän yhteydessä, kun hoitona on joko kirurginen tai kemiallinen kastratio.

Mikko Anttonen
erikoislääkäri, dosentti
HUS Diagnostiikkakeskus,
HUSLAB, kliininen kemia



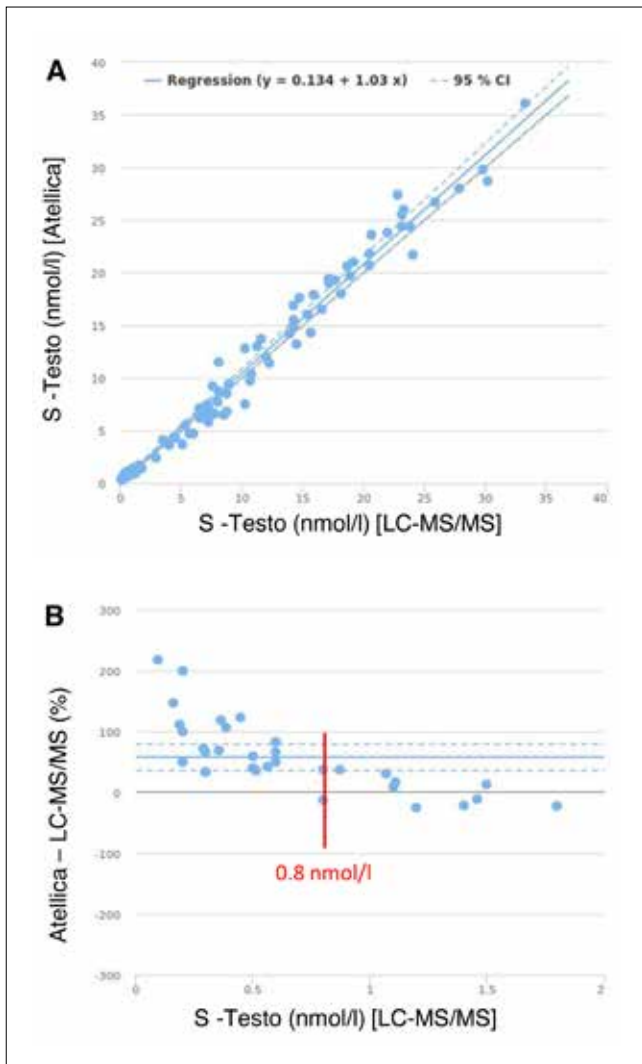
Määrittymenetelmistä

Endokrinologinen kirjallisuus ja monet hoitosuosittukset suosittavat määrittämään testosteronin LC-MS/MS -menetelmällä. Herkkyys on par-

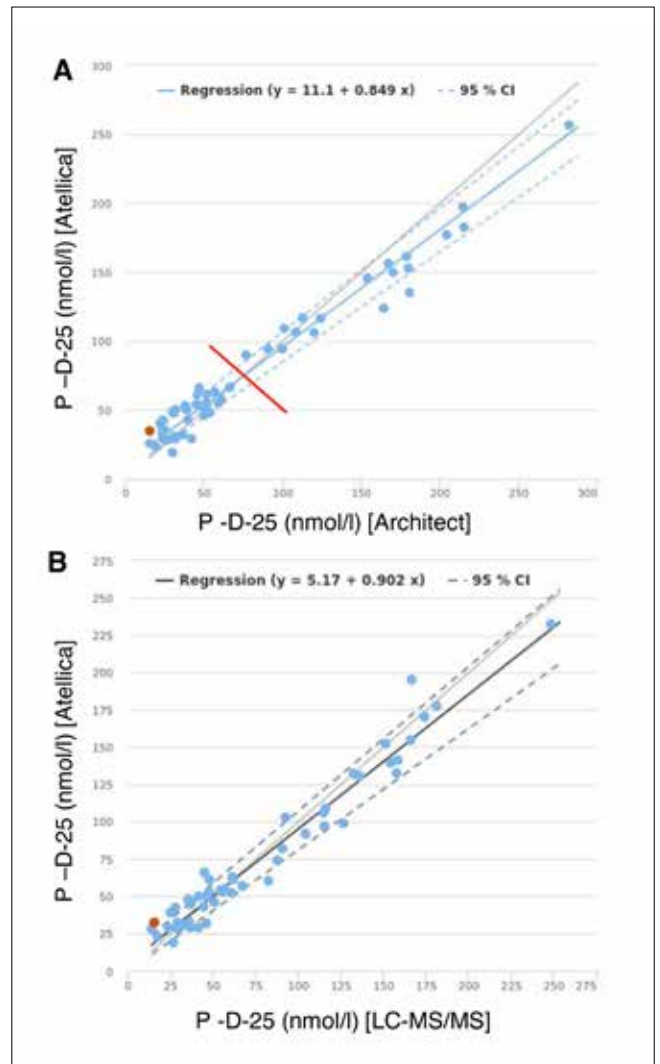
haimillaan ainakin 0.1 nmol/l ja HUSLABissa kaikki testosteronit on määritetty masspektometrisesti 3/2005 alkaen. Näytämäärän kasvassa vuosivuodelta tilanne oli se, että noin 60 näytteen sarjoja ajettiin

7 päivänä viikossa, 15 000 analyysiä vuodessa. Testosteronia varten ei viikonloppuvuoroja toki tarvittu vaan muita analyyttejä varten – mutta samalla tehtiin testo-sarjoja.

Pyrimme kehittämään erikoiske-



Kuva 1. Testosteroni menetelmävertailu. A) Passing-Bablok korrelaatiokäyrä, jossa X-akselilla LC-MS/MS ja Y-akselilla Atellica. B) Atellica prosentuaalinen bias (Y-akseli) verrattuna LC-MS/MS tulostasolla alle 2 nmol/l.



Kuva 2. D-25 menetelmävertailu. A) Architect vs. Atellica. B) LC-MS/MS vs. Atellica.

→ mian prosessia sujuvammaksi ja kustannustehokkaammaksi, jolloin heräsi viimein kysymys, entäs immunokemia? La'ulu et al. (Clin Biochem 2018) mukaan eri valmistajien täysautomaattisten menetelmien herkkyys ja tarkkuus alkavat olla riittäviä pitoisuuksilla yli 2-3 nmol/l.

Vertailun vuoksi, HUSLAB:ssa on ollut jo vuosia käytössä kaksi eri tutkimusnimikettä ja menetelmää estradiolille - hybridimalli. Premenopausaalisten naisten lisääntymisterveyteen liittyvät tutkimukset tilataan ja analysoidaan immunokemian menetelmällä, jonka herkkyys noin 0.05 nmol/l riittää kliiniseen käyttötarkoitukseen. Koska ovulaatio-induktiohoidon seurannassa tulos tarvitaan saman päivän aikana, on automaattioratkaisu ainoa mahdollinen. Lasten, miesten ja postmenopausaalisten naisten estradiolitasot sen sijaan ovat niin matalia, että vain massaspektrometrian herkkyys ja tarkkuus 0.01 nmol/l on kliinisesti riittävä. Näillä indikaatioilla tuloksen vastaaminen 2vk kuluessa on sovittu riittäväksi.

LC-MS/MS vs. Atellica testosteronin menetelmävertailu

Vertailumateriaali kattoi kliinisesti merkittävät pitoisuusalueet (0.1-33 nmol/l, n=98) ja menetelmien välinen korrelaatio oli hyvä (Kuva 1A). Siemens Atellica:n osuvuus LC-MS/MS tuloksiin oli hyvä, pitoisuuksiin 2-3nmol/l saakka. Tasolla yli 2 nmol/l keskimääräinen bias oli 0 - +5%, mikä ei ole käytännössä kliinistä merkitystä. Tasolla alle 2 nmol/l bias sen sijaan oli selvästi positiivinen +50% ja tasolla alle 0.8 nmol/l menetelmän suorituskykyä ei voitu pitää kliinisesti riittävänä (Kuva 1B).

Testosteronin hybridimalli 6/2020 alkaen

Kuten jo muualla, myös HUSLAB:ssa testosteronilla on tätä nykyä kaksi tutkimusnimikettä ja käytössä sekä immunokemiallinen että LC-MS/MS menetelmä. Automaattiolaboratoriossa analysoidaan testosteroni-tutkimuksista immunokemiallisella menetelmällä jopa 90% (alkuvuosi 2021) ja immunokemian herkkyys ja alin vastattava tulos 0.8 nmol/l tai alle 0.8 nmol/l riittää kliiniseen käyt-

tötarkoitukseen. Lapsille ja naisille asiakas tilaa pääasiassa S -TestoMS -tutkimuksen.

Yhdessä rautaisten ammattilaisten, kuten sairaalakemisti Annukka Paju, kanssa tehdyn valmistelun, pyyntökonversioiden ja muutoksen jälkeen havahduin, että naisten näytteitä ohjautuu sittenkin automaatioon S-Testo nimikkeellä. Tajusin kuitenkin nopeasti, että naisten hyperandrogenismin poissulkuun riittää tavallinen S-Testo ja immunokemia, koska tulos alle 2 nmol/l (viiteyläraja 2.0 nmol/l) poissulkee testosteroniyli määrän. Kun vielä HUS Naistenklinikan ja Lastensairaalan avainkliinikojen kanssa varmistettiin, että he tilaavat oikeaa tutkimusta (S-TestoMS), loppu hyvin, koska perästä ei ole kuulunut erityisempiä asiakaspalautteita.

Tapaus 2: D-vitamiini

D-vitamiini tutkimusta P/S -D-25 käytetään osoittamaan D-vitamiinin riittävä saanti, puutos ja myös yliannostus. Elimistö tuottaa D3 vitamiinia iholla auringonvalon edesauttamana, mutta lisäksi tarvitaan D-vitamiinilisää purkista. D3 ja D2 vitamiini hydroksyloituu maksassa muotoon 25-OH-D, mikä on veressä kiertävä varasto D-vitamiini. Aktiiviseen hormonin kaltaiseen D-vitamiini muotoon tarvitaan toimiva munuaainen, jossa toisen hydroksylaation seurauksena muodostuu 1,25(OH)2-D. Tutkimus S -D-1,25 on kuitenkin tarkoitettu vain mineraaliaineenvaihdunnan häiriöiden erotusdiagnoosiikkaan, ja tutkimusmäärä on vain 1 % D-25 tutkimusmäärästä (2020 tilasto).

Rasvaliukoisena steroidien kaltaisena molekyylinä D-25OH on tunnetusti haastava analyytti. Golden Standard on LC-MS/MS, mutta menetelmä esivalmisteluineen on kokoneelle laboratoriohoitajallekin haastava ja työläs. Jo vuosia tutkimusmäärät ovat nousset huimaa tahtia (2020 n. 80 000 vuodessa), jolloin on mahdotonta analysoida kaikki näytteet LC-MS/MS:llä. Immunokemialliset menetelmät pärjäävät riittävän hyvin ainakin tasolle 50 nmol/l eli pystyvät osoittamaan puutteen alle 50 nmol/l tai riittävän saannin, mikä on kirjal-

lisuudesta ja asiantuntijasta riippuen joko yli 50 nmol/l tai yli 75 nmol/l. Ongelma on kuitenkin tulostaseroerot menetelmien välillä, mikä on nousut aiemmin iltapäivälehti-tasoiseksi asiaksi. Voiko D-vitamiinitulokseen luottaa, kun se riippuu niin paljon laboratoriosta?

Architect ja LC-MS/MS vs. Atellica -menetelmävertailu

Siemens Atellica menetelmä korreloi hyvin Abbott Architect (Kuva 2A) ja LC-MS/MS (Kuva 2B) menetelmien kanssa plasmanäytteillä. Tutkitulla pitoisuusalueella (15-282 nmol/l) keskimääräinen bias oli 0%, tosin jakauma oli laveahko -35% - +80%. Korrelaatiokäyrä ristesi tasolla n. 75 nmol/l, niin että tasolla alle 75 nmol/l (n=35) keskimääräinen bias oli +13% ja tasolla yli 75 nmol/l (n=18) bias oli -9%.

Vertailussa referenssimenetelmään (LC-MS/MS) tutkitun pitoisuusalueen keskimääräinen bias oli -3%. Tulostasolla alle 75 nmol/l bias oli +2% ja tulostasolla yli 75 nmol/l bias oli -7%. Jäi siis vahva vaikutelma, että diagnostisella alueella Atellican tulokset osuvat hyvin yksin referenssimenetelmän kanssa.

"Houston, we have a problem"

Noin kuukausi Atellica muutoksesta sain HUS endokrinologeilta viestiä, että "monella potilaalla uusi tulos selvästi matalampi, viitaten puutteeseen (<50) vaikka aiemmin ok luokkaa 80". Mitä ihmettä? Kattavassa verifiointissa osuvuus LC-MS/MS oli hyvä! Myöhemmin lastenlääkärit kompasivat erikseen kysyttäessä: "Kieltämättä hiukan matalampia tasoja kuin aiemmin..."

Siten tapaus palautui pöydälleni. Työparini sairaalakemisti Titta Salopuron kanssa palasimme katsomaan laitteiden välistä tulostasoa ns. mediaani-mediaani -seuranta työkalulla: Tulostaso oli tippunut tuotantovaiheessa noin -30% verrattuna Architect-laitteisiin. Teimme nopealla aikataululla uuden menetelmävertailun, jonka tulokset osoittivat: Atellica vs. Architect keskimääräinen bias oli nyt -27% (Atellica pitoisuusjakauma 21 - 159 nmol/l, n=100), ja Atellica vs. LC-MS/MS bias -31% (n=26).

Avainkliinikon kanssa sovittiin,

että tulostasoeroon täytyy löytyä syy ja ratkaisu mahdollisimman nopeasti. Aikuisten ja lasten endokrinologit informoitiin asiasta välittömästi. Menetelmävalmistaja tarkisti verifiointivaiheen lokitiedot laitteilta – ei poikkeavaa. Muut Atellica-käyttäjät maailmalla – ei poikkeavaa. Näyteputkien valmistaja – ei muutosta putkissa. Mutta kuulemma Oulussa näytemuoto on seerumi ja jossain maailmalla oli vaihdettu plasmasta seerumiin.

Ratkaisu

Pilotti henkilökunnan näytteillä (n=12) osoitti, että seerumista saadaan n. 30% korkeampi D-25 taso kuin plasmasta. Potilasnäytteitä keskimme kerätä niin, että haetaan tehtyjen S-Ca-Ion (seerumi-geeli) näytteiden rinnalle samaan aikaan otettu plasmanäyte (Li-hepariini). 10 ensimmäistä näyteparia vahvisti löydöstä ja lopullinen data oli 41 näyteparia. Viikon kuluessa näytemuoto vaihdettiin plasmasta seerumiin – loppu hyvin, kun loppusiivous vielä hoidettiin asiakasrajapintojen suhteen huolella, tarjoten useiden viikkojen ajan kontrollitutkimukset veloitusetta.

Mutta miksi menetelmävertailussa plasmanäytteiden tulostasoeroa ei havaittu vaan tulokset olivat hyvät ja hyväksyttiin? Tämä jäi lopulta spekulatioiden varaan, koska itse kunkin pöydällä oli jo seuraavat tapaukset. Jälkiviisaana tuli huomattua menetelmän kitti-insertistä, että itse asiassa

plasmassa tulostaso voi olla matalampi. Eli olivat sittenkin oikeassa, vaikka kuinka koko tiimi oli verifiointivaiheessa toisin todistanut.

Tapaus 3: TSH ja T4-V

Kilpirauhanen

Kilpirauhanen on yksi tärkeimmistä, jos ei tärkein endokriininen elin. Se tuottaa elintärkeitä yleishormoneja tyroksiini (T4) ja trijodityroniini (T3), jotka vaikuttavat elimistön jokaiseen soluun. Ne säätelevät perusaineenvaihduntaa, kehon lämpötilaa, ja ovat välttämättömiä normaalille kasvulle ja hermoston kehitykselle. Niistä kuitenkin vain alle 1% kiertää veressä vapaana ja laboratoriossa määritetäänkin vapaita fraktioita T4-V ja T3-V.

Tyroksiinin tuotanto vaatii jodia, ja tuotannon keskiössä on tyreoglobuliini (Tygl), jonka tyrosiineihin tyreoidaaperoksidaasi-entsyymi (TPO) liittyy jodia lopulta 3 tai 4 kappaletta. Tuotantoa ja erityistä säätelee hypotalamus ja aivolisäke. Hypotalamus tuottaa TRH:ta (Tyreotropin Releasing Hormone), joka stimuloi aivolisäketä erittämään tyreotropiinia eli TSH:ta (Thyroid Stimulating Hormone).

Kun tyroksiinia on liian vähän eli hypotyreoosissa, aineenvaihdunta hidastuu. Oireet kehittyvät usein hitaasti, pahentuen kuukausien tai

jopa vuosien aikana – joskus salakavalasti: väsymys, paleluherkkyys, painonnousu, sydämen sykkeen hidastuminen. Yleisin syy on autoimmuunityreoidiitti, jossa elimistö hyökkää TPO-entsyymiä vastaan, mutta maailmalla yleinen syy on edelleen jodin puutos.

Liikatoiminnassa eli hypertyreoosissa tyroksiini kiihdyttää aineenvaihduntaa. Oireet kehittyvät asteittain viikkojen tai kuukausien aikana: Hikoilu, painonlasku, kiihtynyt syke, kiihtynyt suolen toiminta. Toiminta kuten puhe ja liikehdintä voi olla tavallista vilkkaampaa ja elimistö on ylikerroksilla. Yleisin syy on autoimmuunitulehdus (ns. Basedowin tauti), jossa TSH-reseptoriin sitoutuvat vasta-aineet aktivoivat kilpirauhasta tuottamaan liikaa tyroksiinia.

Laboratoriotutkimukset

Kilpirauhastutkimuksia P -TSH ja P -T4-V analysoidaan yhteensä yli 650 000 vuosittain (HUSLAB 2020 tilasto). TSH on paras kilpirauhasen toiminnan mittari, osin siksi että TSH määrittäminen on edelleen parempia ja vähemmän virhealttuita kuin T4-V ja menetelmät. Negatiivisen takaisin säätelyvaikutuksen kautta aivolisäke ja TSH reagoi herkästi tyroksiinituotannon muutoksille ja myös tyroksiini-korvaushoitoon. T4-V mittausta suositellaan vasta sitten, jos TSH on poikkeava, paitsi kliinisesti selvässä hypertyreoosissa, jos-



	Tuloksien lukumäärä valitulla aikajaksolla	
	TSH	T4-V
Kaikki tulokset	160 000	100 000
Sairaaloiden tilaamat ja TPOab positiivisten tutkimukset poistettu	110 000	65 000
15 - 60 vuotiaiden tulokset mukana	50 000	33 000
Vain yksi tutkimustulos per potilas	42 000	26 000
Outlier:t Tukey:n menetelmällä	2000	1000
Lopullinen datajoukko	40 000	25 000

Taulukko 1. Esimerkki datajoukon rajaamisesta epäsuoraan viitevälien laskentaa varten.

→ sa T4-v lisäksi voidaan mitata myös T3-V. Etiologian selvittelyinä jatetaan autovasta-aine-tutkimuksilla: hypotyreoosissa tyreoidiperoksidaasi-vasta-aineet (TPOAb) ja hypertyreoosissa TSH-reseptori -vasta-aineet (TSHRab).

Viitevälejä vasten tulkittuna TSH ja T4-V ovat krusiaaleja tutkimuksia kilpirauhasen toimintahäiriön luokittelussa: hypotyreoosi / eutyreoosi / hypertyreoosi. Myös oireettomia tai lieviä oireisia voidaan seuloa TSH-tutkimuksella kuten terveystarkastuksen yhteydessä. Joidenkin lääkkeiden vaikutuksesta esim. valproaatti, litium) kilpirauhasen toiminta voi häiriytyä, jolloin TSH seuranta on paikallaan. HUSLAB:n vuosittaisista tutkimusmääristä arvioituna TSH määrittäminen tehdään noin 1.5 kertaisesti T4-V nähden, ja suhde on melko lähellä oikeaa tutkimusten indikaatioihin nähden.

Architect vs. Atellica -menetelmävertailu

Määrittämenetelmien välinen kansainvälinen standardointityö on edelleen kesken, mikä johtaa myös kilpirauhas-tutkimusten tulostaseroihin. Menetelmävertailussa TSH bias oli keskimäärin +14 % (n=73), mutta T4-V bias jopa +53% (n=55). Tulos oli siis todella iso muutos kliinikoiden ja potilaiden pureksittavaksi. Teimme lisäksi endokrinologian klinikan tilauksiin kohdistetun keräyksen. Elokuussa yhden viikon ajalta näytteet identifioitiin tilaajakoodin perusteella ja kasaan saatiin 85 näytettä. Kliinisen päätöksenteon kannalta merkityksellisellä tulostasolla < 12 mIU/l TSH bias oli + 6%. Huh, ei ainakaan enempää eli TSH muutos oli karkeasti + 10%, mutta samoista näytteistä T4-V bias oli edelleen sama + 53%. Muutoksen jälkeisessä laitteiden välisessä seurannassa tulostasomuutoksen mediaani asettui lopulta tasolle +30-40%.

Aiemmin korkeat T4-V tasot ovat nyt huippukorkeita!

HUS:n endokrinologit ovat huomanneet, että mm. Anttosen kautta voi palautetta antaa hyvin suoraan. Muutama kuukausi muutoksesta he nimittäin viestivät, että hankalissa hypertyreoosi tapauksissa T4-V tasot

ovatkin nyt huippukorkeita siten, että todennettu +30-50% bias ei tätä selitä. Ei auttanut kuin automaation prosessivastaava, sairaalakemisti Christel Pussisen kanssa kääriä hihat ja ohjelmoida näytekeräys automaattioradalle: T4-V näytteet joissa Atellica-laitteelta vastattu taso oli > 28 pmol/l otettiin talteen. Muutaman viikon kuluessa kasassa oli 27 näytettä, joiden pitoisuusjakauma oli 30-130 pmol/l. Architect:lla yhteistyölaboratoriossa mitattuna (talossa ei siis enää ollut Architect:ja joihin palamista kliinikot toivoivat) jakauma oli 19-58 pmol/l. Keskimääräinen bias oli +66% mutta haarukka +20 % - +120 % painottuen +70-120 %. Korrelaation kulmakerroin ja bias muuttui tasolla Architect 25 pmol/l vs. Atellica 43 pmol/l. Asiakastiedotteemme sisältö myötäili ja kiitteli kliinikoiden havaintoja, sekä totesi tilanteen ja uuden datan. Onneksi huippukorkeat tasot ovat harvinaisia ja hankalahoitoisia potilaita, joilla T4-V taso on korkea, tulee erikoissairaanhoidosakin esiin harvoin. Avainasemassa oli (jälleen) tiivis asiakasyhteistyö ja nöyrä asenne – ja saumaton yhteistyö moniammatillisessa tiimissä.

TSH ja T4-V viitevälit

Kilpirauhas-tutkimusten viitevälit ovat keskeinen osa tulosten tulkintaa ja ehkä tärkeämpiä kuin jonkun toisen tutkimuksen kohdalla. Hypotyreoosissa yleinen päätöksentekoraja on lisäksi TSH-taso yli 10 mIU/l. Standardinomainen tapa viitevälien laskemiseen on käyttää ns. suoraa menetelmää (direct method). Valitaan vaaditut 120 oletettavasti tervettä yksilöä, mitataan haluttu analytytti ja lasketaan tuloksista yleensä 2.5-97.5 persentiiliin keskijoukon rajat. Toisin sanoen 95% tuloksista asettuu viitevälille, mutta 5% jää viitevälin ulkopuolella, mistä meidän laboratorioammattilaisten tulee tavan takaa muistuttaa asiakkaita.

Erilaisissa viiteväliaineistoissa on kuitenkin merkittäviä eroja ja mm. etninen tausta ja paikallinen jodin saanti vaikuttavat TSH tasoihin. Joskus tai usein joudutaan turvautumaan menetelmävalmistajan aineistoihin, joiden populaatio voi olla huonosti kuvattu. Ainakaan suoraa ne eivät ole käytettävissä.

Tuotannon siirtyessä Atellica-laitteeseen oli omasta vinkkelistä suurin haaste T4-V tutkimuksen viitevälit. Menetelmävertailun osoittaessa ad +53% bias:ta, mitä ihmettä valitsemme viiteväleiksi? TSH ratkaisu oli selvä: Nostimme viiteylärajaa + 10% eli 3.6 à 4.0 mIU/l. Menetelmävalmistajan ilmoittama yläraja 4.78 mIU/l ("expected value") olisi ollut suomalaisen väestöön aivan liian korkea, varsinkin kun Architect viiteyläraja perustui paikalliseen tutkimusnäyttöön.

Jos (iso jos) olisimme nostaneet T4-V viitevälejä puhtaasti bioksen perusteella, lopputulos olisi ollut 13.5-28.5 pmol/l (Architect 9-19 pmol/l) - no way! Pyysin kokoneelta kollegalta "second-opinion" (kiitos prof. Esa Hämäläinen) ja lopulta avainkliinikon eli HUS endokrinologian ylilääkäri Camilla Schalin-Jäntin kanssa totesimme, että käytettävissä olevan tiedon perusteella paras viiteväli on menetelmävalmistajan ehdottama 12-23 pmol/l (insertissä 11.5-22.7 pmol/l). Viitevälin alarajaa nostettiin siten 33% ja ylärajaa 21%.

Viitevälit potilastuloksista?

Oli päivän selvää, että kilpirauhas-tutkimusten viitevälit on tarkistettava jonkun ajan kuluessa menetelmämuutoksen jälkeen. Tänä päivänä käytännössä jokainen numeerinen laboratoriotutkimus tallentuu tietojärjestelmiin, jolloin voidaan käyttää ns. epäsuoraa menetelmää (indirect method) viitevälien laskemiseen. Keskeistä on datajoukon rajaaminen niin, että tulokset edustavat mahdollisimman hyvin oletettavasti terveitä yksilöitä. Koska tutkimustuloksia voi olla tuhansia, massa jyrää ja käytössä on todellista elävän elämän dataa.

Taulukko 1 kuvaa, kuinka raakadatasta päädytään rajauksien kautta datajoukkoon, josta persentiilit lopulta lasketaan. Raakadata haetaan laboratoriotietojärjestelmästä (esim. LabDW tyyppinen järjestelmä). Dataa voidaan ja kannattaa suodattaa, jotta tulosjoukko edustaa oletettavasti terveitä. Tilaajakoodien perusteella voidaan rajata tulokset joko erikoissairaanhoidosta tai perusterveydenhuollosta, mukaan tai pois. Voidaan myös käyttää kemiallisia filttareita, kuten TPO-vasta-aineet kilpirauhas-tutki-

musten osalta. TPOAb positiivisuus kun kertoo, että kyseinen anonyymi yksilö ei ole kilpirauhasen suhteen terve. Datasta poistetaan tilastotieteen työkalulla outlierit, jotka poikkeavat laskennallisesti muusta joukosta. Viime aikaisessa kirjallisuudessa useimmiten käytetty on Tukey:n menetelmä (kaava tilastotieteilijöille: 1st quartile - 1.5*(3rd quartile - 1st quartile) and 3rd quartile + 1.5*(3rd quartile - 1st quartile). Lopuksi lasketaan persenttiilit, kuten suoralla menetelmällä, mutta käsissä oleva datajoukko on yleensä ratkaisevasti suurempi.

Palaset loksahdivat kohdalleen, kun heitimme kehään DI, sairaalakehittäjä Jonna Pelantin. Hän oli aiemmin aloittanut dosentti Outi Itkosen ohjauksessa väitöskirjatyön, jonka tavoitteena on louhia LIS-dataan mm. viitevälien arviointiin nimenomaan epäsuoralla menetelmällä. Outin kanssa katsoimme perään ja välillä "hiukan" kommentoimme Jonnan erinomaisia tuotoksia. Oikaisen mutkat ja totean helpottuneena, että Jonnan laskemat 2.5-97.5 persenttiilit ovat oleellisesti samat kuin 10/2019 asetetut TSH ja T4-V viitevälit (Pelanti ym, käsikirjoitus 2021). Yli 14 vuotiaiden T4-V viitealarajaa laskimme vastikään eli viiteväli on nyt 11-23 pmol/l. Tämä perustui toisaalta omaan dataan ja toisaalta kliinikoiden näppituntumaan: täysin eutyreoottisilla tutkittavilla ilmenee liian usein T4-V tuloksia 10-11 pmol/l, kun TSH on viitealueen alemmalla puolikkaalla. Kyllä, 5% tuloksista kuuluu osua viitevälin ulkopuolelle, mutta kliinikoiden näppituntumaa kannattaa kuulostella, monessakin suhteessa.

Kolmen tapauksen ja kahden vuoden erikoislääkäri-kokemuksen jälkeen nostan kolme pointtia laboratoriolääkärin työstä, löydät ne viereisestä infolaatikosta. ♦

Kiitos päätoimittaja Mikko Heleniukselle. Sinnikkäästi houkuttelemalla hän sai minut kirjoittamaan tämän tarinan, jonka sisältö vastaa minun helmikuista opetusnäyteluentoa Helsingin yliopiston kliinisen kemian dosentuuria varten. Kiitos myös Lotta Joutsen-Korhoselle hyvistä kommentteista. Ja kiitokset joka ikiselle työtoverille, joiden kanssa tarinan tapaukset ja monet muut asiat on hoidettu parhain päin!

Kolme pointtia laboratoriolääkärin työstä

Mikko Anttonen

1) Tunne toimintaympäristösi

Asiakaskenttä on laaja. Se sisältää sairaaloiden poliklinikoita ja osastoja, joihin liittyy aina omat erikoisuudet. Perusterveydenhuollossa taas tuloksia on tulkitsemassa moninainen joukko lääkäreitä ja myös potilaat näkevät tulokset. Vaikka joku puhelu voi alkuun tuntua oudolta, jopa typerältä, pitää muistaa laittaa itsensä vastapuolen saappaisiin.

Myös lääkärin tulee tuntea määritysmenetelmät, joita vastuututkimuksissa käytetään. Kullakin on etunsa mutta ennen kaikkea rajoitteensa. Atellica muutosprojektin ja haasteiden myötä osaamiseni ainakin vahvistui merkittävästi. Lisäksi on tärkeä tuntea kokonaiset tuotantoprosessit.

2) Seuraa vastuututkimuksiesi trendejä

Tietojärjestelmistä löytyy paljon hyödyllistä dataa. LIS:stä (esim. My+) voi seurata muutoksen jälkeisiä tuloksia kohdistaen haut tekopaikkaan tai tilaajaan. LabDW-tyyppisistä keruujärjestelmistä saa niin paljon irti kuin vaan osaa hakea (tai pyytää osavampaa kaveria hakemaan). Eri asiakkaiden tilaamiskäytännöistä voi löytyä yllätyksiä. Datan kanssa on helpompi esittää klinikan ylilääkärille, että rupeaisitteko mieluummin tilaamaan tutkimusta X kuin Y, koska X on kokonaisuudessaan parempi ja jopa halvempi. Kliinikoiden seminaarisarjat ovat myös hyödyllisiä ja esim. endokrinologien seminaarisarjan kautta pysyn kärryillä missä klinikassa mennään.

3) Et voi tanssia pelkästään asiakkaan pillin mukaan

Asiakkailta voi tulla monenlaisia pyyntöjä tai palautteita. On selvää, että kaikkeen tai mahdottomiin pyyntöihin ei voi vastata. Emme esimerkiksi voi tarjota eri asiakkaille eri toimittajien määritysmenetelmiä. Mutta selvitä ja korjaa ne asiat jotka voit, yhdessä tiimin kanssa. Ennen kaikkea, auta asiakasta ymmärtämään menetelmien ja tuotantoprosessien edut ja rajoitteet. Mutta mikä sitten on se paras menetelmä? Kompromissi tästä kaikesta, vai kuinka?